

Aus der Neurochirurgischen Klinik der Freien Universität Berlin
Klinikum Steglitz
Direktor Prof. Dr. W. Umbach

**Änderungen des extrapyramidal - motorischen Bewegungsablaufes
bei Gabe von L-Dopa + Dacarboxylasehemmer bei
Parkinson-Kranken mit und ohne Vergleich zu
ausschließlicher L-Dopa-Gabe**

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Falk O p p e l
aus Darmstadt

1973

Aus der Neurochirurgischen Klinik der Freien Universität Berlin
Klinikum Steglitz
Direktor Prof. Dr. W. Umbach

**Änderungen des extrapyramidal - motorischen Bewegungsablaufes
bei Gabe von L-Dopa + Dacarboxylasehemmer bei
Parkinson-Kranken mit und ohne Vergleich zu
ausschließlicher L-Dopa-Gabe**

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Falk O p p e l

aus Darmstadt

1973

Referent : Prof. Dr. W. U m b a c h

Korreferent: Prof. Dr. Girke

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am : 17. Okt. 1973



I. Einleitung

- | | |
|--|---|
| 1. Die Parkinson'sche Krankheit | 1 |
| 2. Anatomie und Physiologie des Extrapyramiden-
Motorischen Systems (EPS) | 2 |
| 3. Pathophysiologie des Parkinson-Syndroms | 5 |

II. Klinik des Parkinson - Syndroms

- | | |
|---|----|
| 1. Beeinträchtigung der primären Bewegungs-
automatismen | 6 |
| a. Akinese | 6 |
| b. Fehlende Mitbewegungen | 7 |
| c. Retro-, Pro- und Lateropulsion | 8 |
| d. Akinesia paradoxa | 8 |
| 2. Erhöhung des extrapyramidalen Tonus | |
| a. Rigor | 8 |
| b. Zunahme des Haltetonus | 9 |
| c. Zunahme des Antagonistentonus | 9 |
| d. Zahnradphänomen | 9 |
| e. Haltungsbesonderheiten | 10 |
| 3. Tremor | 11 |
| 4. Vegetative Symptome | 12 |
| 5. Psychische Symptome | 13 |
| 6. Atemstörungen | 14 |

III. Biochemie der Parkinson'schen Krankheit 16IV. Entwicklung in der Behandlung des M. Parkinson 21V. Die L-Dopa Therapie 23VI. Fragestellung 28VII. Ausführung und Methode 29

1. Wirkung und Verträglichkeit	31
2. Prüfung der Wirkung von DC gebl. L-Dopa	32
3. Erklärungen zu den einzelnen Tests und Untersuchungen	34
VIII. <u>Ergebnisse</u>	39
IX. <u>Besprechung der Ergebnisse</u>	62
X. <u>Diskussion</u>	72
XI. <u>Zusammenfassung</u>	77
XII. <u>Literaturverzeichnis</u>	I - XIV

I EINLEITUNG

1) Die Parkinson'sche Krankheit

Die Parkinson'sche Krankheit ist die häufigste Erkrankung des extrapyramidal-motorischen Systems. Sie wurde erstmals 1817 von dem Engländer James PARKINSON (1755-1824) in dessen Monographie "An Essay on the Shaking Palsy" (MARSHALL HALL) beschrieben und später als Paralysis agitans bezeichnet. Er erwähnt GAUBIUS (1705-1780) und BOISSIER de SAUVAGES (1795) die die typische Haltung u. die Gangart der Parkinson-Kranken genauer beschrieben haben; schildert aber zum ersten Mal detailliert die Symptome Tremor in Ruhe, herabgesetzte Muskelkraft, vornübergeneigte Haltung und Propulsionen bei Sinnes- und Intelligenzstörungen. Die Unterscheidung von Ruhe- und Intentionstremor geht auf de la BOE (1614-1672) zurück.

Die differentialdiagnostische Abgrenzung zur Multiplen Sklerose geschah 1894 durch CAKROOT.

Die Diagnose Paralysis agitans wurde lange Zeit ohne Rücksicht auf ätiologische Gesichtspunkte gestellt, bis Männer wie CHARCOT, KEHRER, LEROUX, LEICHTENSTERN, BRISSAUD, EDSALL et al., CRITCHLEY, WILSON, COERS, KAUFMANN, O. u. C. VOGT und HASSLER folgende heute gültige Einstellung möglich machten:

- a) idiopathische Form
- b) hereditäre Form
- c) postencephalitische und andere infektiöse Ursachen
- d) arteriosklerotische bzw. senile Form
- e) toxische Ursachen
- f) tumorale Ursachen
- g) posttraumatische Ursachen
- h) medikamentöse Ursachen

Nach J. SIEGFRIED (1968) überwiegt deutlich die idiopathische vor der postencephalitischen und arteriosklerotischen Form.

Betrachten wir nur die Hauptsymptome Tremor, Rigor und Akin es e, so steht z. B. bei der idiopathischen Form eher der Tremor, bei der postencephalitischen der Rigor und die Akinese, bei der arteriosklerotischen der Rigor im Vordergrund.

Der derzeitige Stand unseres Wissens wäre ohne die im Laufe der Zeit gewonnenen pathophysiologischen Erkenntnisse kaum denkbar. Bereits 1895 stellte BRISSAUD fest, daß die Erkrankung auf eine Schädigung der subthalamischen Regionen zurückzuführen sei. TRETIAKOFF gelang 1919 der entscheidende Beweis der Reduzierung pigmentierter Zellen innerhalb der Zona compacta der Substantia nigra bei der Obduktion von Parkinson-Kranken. C. u. O. VOGT hoben 1920 die Bedeutung des striären Systems hervor, HASSLER bestätigte 1938 die Befunde von TRETIAKOFF.

2) Anatomie und Physiologie des Extrapyramidal - Motorischen Systems (EPS)

Das EPS regelt die unbewußten, unwillkürlichen, affektbetonten Reaktionsbewegungen, wie unwillkürliche Schmerzäußerungen und Abwehr, und Ausdrucksbewegungen, die sich in der Mimik und im Verhalten der übrigen Muskulatur zeigen und jedem Menschen in Gebärde und Haltung die persönliche Note geben. Weiterhin die Abstufung des Tonus der Muskulatur, die unwillkürlichen Hilfs- u. Mitbewegungen, wie das Pendeln der Arme beim Gehen, und die musculäre Sicherung des Körpers bei der Ausführung von Willkürbewegungen.

Die Abstimmung der motorischen Impulse auf die Erfordernisse der Peripherie geschieht automatisch. Hierfür sorgen die polyneuronalen Projektionsbahnen von der extrapyramidalen Hirnrinde zum Rückenmark. Die zwischengeschalteten Kerne sind des Striatum (Putamen u. Nucl. caudatus), der Globus pallidus, der Nucleus subthalamicus, einige Thalamuskern e, die

Substantia nigra, der Nucl. ruber, die Nuclei reticulares, der Nucl. olivaris und die Rückmeldeeinrichtungen aus der Peripherie.

Eine entscheidende Rolle spielt das Striatum, das alle in diesem Zusammenhang wichtigen Systeme moderiert: Die motorische Hirnrinde ist ständig in Aktivität und sendet Impulse aus, die unter Kontrolle gehalten werden müssen; das Striatum ist verbunden mit dem Thalamus (centrum medianum), der Impulse aus dem cerebellaren System erhält, die zum Striatum weitergeleitet werden. Alle Impulse aus dem Striatum fließen dem Pallidum zu, von wo sie weitergeleitet werden über die Ansa lenticularis zur 1. Substantia nigra, 2. Nucleus ruber, 3. Corpus Luysi, 4. über H-Felder zum Thalamus und von da zur Rinde, die wiederum direkt zum Pallidum, zum niger und ruber Impulse sendet. Der rote Kern wiederum ist durch das Brachium conjunctivum mit cerebellaren Zentren verbunden, er sendet über die zentrale Haubenbahn zur Olive, diese zur Kleinhirnrinde. Von da laufen Erregungen über Centrum medianum zum Striatum oder zurück zum ruber und zur Hirnrinde.

Eine Übersicht über die mannigfaltigen internucleären Verbindungen soll nachfolgendes Schema von SCHALTENBRAND und BAILEY geben.

Störungen innerhalb der beschriebenen extrapyramidalen Neuronenketten sind Anlaß einer Reihe von Krankheitsbildern, deren Hauptvertreter die Parkinson'sche Erkrankung darstellt.

Die internucleären Verbindungen der basalen Ganglien
und der Nachbarkerne:

Vom N. caudatus und Putamen zum	Globus pallidus
Globus pallidus zum	Niger
	Ventro-lateralen und ventro- anterioren Kern des Thalamus
	Ruber
	Substantia reticularis des Mittelhirns und Hirnstammes
	untere Olive
	Corpus subthalamicum
	Hypothalamus (Nucleus ventromedialis)
Vom Niger zu	Ruber
	Nucleus caudatus
	Putamen
	Globus pallidus
	Corpus subthalamicum
	Substantia reticularis des Hirnstammes
	Hypothalamus
Vom Ruber zu	Centre médian des Thalamus
	Substantia reticularis des Hirnstammes
	untere Olive
	Ventrolateralkern des Thalamus
	motorische Augenmuskelkerne
Vom Corpus subthalamicum zum	Globus pallidus
	Ruber
	Niger
	Substantia reticularis des Mittelhirns
Vom Centre médian des Thalamus zum	Globus pallidus
Vom ventroanterioren Kern des Thalamus zum	Nucleus caudatus
Vom Dentatus des Kleinhirns zum	Ruber
	Ventrolateralkern des Thalamus

(Aus SCHALTENBRAND, G. P. BAILEY, Einführung in die stereo-
taktischen Operationen mit einem Atlas des menschlichen
Gehirns. I, 340 (1959)).

3) Pathophysiologie des Parkinson - Syndroms

Obligates pathophysiologisches Substrat des M. PARKINSON ist, unabhängig von der Ätiologie und nur im Ausmaß verschieden, der Zelluntergang in der Zona compacta der Substantia nigra und anderer Zentren (Nucl. coeruleus, Nucl. basalis, Globus pallidus, Nucl. dentatus), wegen des Verlustes melaninhaltiger Zellen ist dies bereits makroskopisch an einer Abblässung der Strukturen zu erkennen (HASSLER, 1938).

Durch die Degenerationen des kleinzelligen Anteils des Nucl. niger, der inhibitorische Impulse zu der großzelligen Kerngruppe im höher gelegenen Pallidum entsendet, wird das Pallidum enthemmt. Über die Ansa lenticularis und den oralen Ventralhorn des Thalamus wirkt sich der Fortfall dieser Bremsung auch auf den motorischen Cortex und die Formatio reticularis des Hirnstammes aus, so daß das Bahnungsniveau der spinalen Motoneurone insgesamt steigt.

Andererseits werden die corticalen Bewegungsimpulse zum Nucl. niger gesandt, aber entsprechend dem Ausfall nicht mehr oder nur teilweise auf die Vorderhornzellen übertragen. Sowohl die Überschußsymptome Rigor und Tremor als auch das Defizitsymptom Akinese lassen sich aus den funktionellen Ausfällen ableiten. Über die Tremorentstehung sind verschieden lokalisierte Auslösungsmodi des EPS denkbar. SPIEGEL und WYCIS (1958) legen sie ins Rückenmark und / oder in die Formatio reticularis des Rhombencephalon und Mesencephalon. JUNG stellte bereits 1941 die Verantwortlichkeit des Rückenmarks für die Erzeugung von wechselnden Änderungen der Muskelantagonisten heraus. Die psychischen und vegetativen Begleitsymptome werden eingehend bei der Erörterung unter klinischen Gesichtspunkten besprochen.

II. Klinik des Parkinson - Syndroms

Das klinische Erscheinungsbild des Erkrankten ist mannigfaltig. Im Vordergrund stehen die Bewegungsarmut, das ständige Zittern und die musculäre Versteifung = Akinese, Tremor und Rigor. Hinzu kommen typische vegetative Fehlsteuern wie Schweißausbrüche, Hypersalivation, Fieberschübe, Selbengesicht, Tränenfluß und hypotone Blutdruckverhältnisse.

Die mentale und die affektive Anpaßbarkeit ist reduziert = Bradyphrenie, dysphorisch-negativistisches und paranoid-autistisches Fehlverhalten sind nicht selten.

Die Sprache ist häufig leise, heiser und monoton oder überhastet und undeutlich.

Diese Symptome sind nicht immer alle vorhanden und können in ihrer Intensität verlieren.

Alle kleinen alltäglichen Verrichtungen bereiten dem Kranken größte Anstrengungen oder machen sie wegen der überschießenden Bewegungsimpulse unmöglich.

1) Beeinträchtigung der primären Bewegungsautomatismen

a) Akinese

Unter Akinese versteht man eine allgemeine Verarmung an spontanen und reaktiven Bewegungen, eine relativ motorische Schwäche besonders der Muskeln von geringem Volumen und eine abnorme und vorzeitige musculäre Ermüdbarkeit.

Zu berücksichtigen ist natürlich der Zustand des Tonus der Muskulatur, der erhöht sein kann (Rigor). Ein konstantes Verhältnis zwischen Akinese und Rigor besteht nicht.

Der Kranke ist vornehmlich bei der Ausübung feinerer, differenzierter und hochspezialisierter Bewegungen behindert. Mangelnde Fingerbeweglichkeit erschweren das An- und Auskleiden, noch mehr das Auf- und Zuknöpfen, Schuhe binden, Waschen, Kämmen, Rasieren, Essen, Fleisch

schneiden und Trinken. Die Schrift wird oft gegen Ende eines Satzes sehr klein, unleserlich, unregelmäßig, auf- und absteigend und gedrängt. An den Füßen ist das feinere Ausbalancieren gestört, es kommt zur Gangunsicherheit und mangelndem Gleichgewicht.

Durch die allgemeine Verlangsamung und die Verminderung der groben Kraft werden Aufstehen und Hinsetzen mit Fortschreiten der Erkrankung fast unmöglich, der Schlaf wegen Schwierigkeiten beim Umdrehen zur Qual.

Als weiteres Symptom der Hypo- bzw. Akinese nimmt die mimische Beweglichkeit ab, das Gesicht wird starr, zur Maske. Der Mund wird nicht mehr ganz geschlossen, der Speichel rinnt heraus, wobei sich eine fakultative Begleiterscheinung des M. PARKINSON, die Hypersalivation mit der Abnahme der Schluckfähigkeit ergänzen.

Da auch die Muskulatur des Larynx betroffen ist, ist die Sprachbildung z. T. erheblich eingeschränkt. Das äußert sich einerseits in Artikulationsschwäche, Lautstärkeminderung und Heiserkeit, andererseits in überhastetem Sprechen mit häufigem Wiederholen des gleichen Wortes (Palilalie). Eine hierdurch bedingte Sprechfaulheit ist von einer zentralen Antriebsarmut abzugrenzen.

b) Fehlende Mitbewegungen

Klinisch im Vordergrund steht die mangelhafte Harmonie der "unwillkürlich" ineinander im Bewegungsablauf ergänzenden und ausgleichenden Prota- und Antagonisten der Muskulatur. Setzt man einen Erkrankten auf einen Stuhl und kippt denselben plötzlich nach hinten, so bleiben das reflektorische Beugen des Rumpfes nach vorne und die Flexion der Knie aus. Dieses Phänomen zeigt sich auch besonders deutlich im fehlenden Schwingen der Arme beim Gehen. BUCHTHAL u. Mit. (1965) führen die fehlenden Mitbewegungen auf die falsche zeitliche Aktivierung der Beuge- oder der Streckmuskeln oder auf beides zurück.

Die Ursache ist zentral.

1. Retro- u. Lateropulsion

Vorgetrixt man einem Parkinson-Kranken einen Stoß nach vorne, so kann er nicht rasch genug sein Gleichgewicht durch Gegenbewegungen wiederherstellen. Er beginnt, noch vorne zu trrippeln und versucht dadurch, seinen Schwerpunkt wieder zu gewinnen, er rennt gleichsam hinter seinem Schwerpunkt her. Wenn ihm dies nicht, rettet ihn nur der Muskeltonus, an welchem er sich festhalten kann, vor einem Sturz. Durch Stolpern oder beim Aufstoßen einer Tür, die plötzlich nachgibt, kann das Phänomen der Propulsion in Gang kommen. Propulsion und Retropulsion sind ebenso wie die seltenere Lateropulsion Erscheinungen, die noch durch die Verschlechterung der Gesamtkinetik verstärkt werden.

2. Akinesie und Gehr

Als Akinesie oder Gehr bezeichnet man die Tatsache, daß trotz einer langbestehenden Bewegungsarmut Parkinsonkranke z. B. in der Regel raschen und geordneten Bewegungen fähig sind, die während der letzten Jahre nicht mehr ausgeführt werden konnten.

3. Erklärung des extrapyramidalen Tonus

a) Rigor

Als Rigor bezeichnet man eine Steigerung des Muskeltonus und eine Erhöhung der Grundspannung. Das Muskelrelief ist deutlich hervorgehoben, die Sehnen sind sichtbar gespannt. Während des ganzen Ablaufes einer passiven Bewegung hat man das Gefühl eines konstanten, wächsernen oder zähflüssigen Widerstandes.

Der Rigor kann sich diffus ausbreiten und mehr oder weniger jeden Muskel ergreifen, doch ist er nie in allen Muskel-

gruppen gleich stark.

Die Rigidität kann stark variieren. Seelische Belastungen, Kälteeinwirkung, starke Witterungsschwankungen, körperliche Behinderung und überstandene Krankheiten können den Rigor erheblich steigern. Ablenkung, interessante berufliche Tätigkeit ect. können ihn herabsetzen.

b) Zunahme des Haltetonus

Man sieht beim Parkinsonkranken am Ende einer passiven Bewegung, wie er jene Muskeln, die zur Fixierung der eingenommenen Haltung führen, abnorm stark anspannt, es besteht die Tendenz zur Fixierung der Muskeln in jedem passiv eingestellten Dehnungszustand. Es kommt zu einer Adaptionsspannung im Muskel, in welcher dieser tonisch verharzt. So kontrahiert sich z. B. der M. tibialis anterior aktiv kräftig, wenn man den Fuß des Patienten passiv dorsal extendiert (Fixationsreflex). Haltungsanomalie und Entwicklung von Kontrakturen liegen hierin begründet.

c) Zunahme des Antagonistentonus

Beim plötzlichen Wegfall eines Widerstandes, gegen den ein Muskel angespannt worden war, wird die Bewegung durch die ebenfalls abnorm angespannten Antagonisten übertrieben stark abgebremst. Diese Erscheinung läßt sich als pathologischer "Head dropping-Test" (WARTENBERG) nachweisen: Wenn der Kopf des liegenden Patienten locker von der Unterlage abgehoben und dann plötzlich losgelassen wird, fällt er nicht schlaff herunter, sondern sinkt langsam ab oder bleibt während längerer Zeit vom Kissen abgehoben.

d) Zahnradphänomen

Beim Prüfen des Tonus fällt neben dem Rigor ein ruckartiger Widerstand auf, besonders dann, wenn eine passive Dehnung

beispielsweise im Handgelenk rasch ausgeführt wird. Man hat den Eindruck, daß die Gelenkflächen aus zwei Zahnrädern bestehen, die sich gegeneinander bewegen lassen.

Dieses von NEGRO (1901) erstmals beschriebene Phänomen ist ein typisches Zeichen der Rigidität. LOTMAR erklärt es mit einem Abwechseln von Dehnungsreflexen u. Verlängerungsreaktionen.

e) Haltungsbesonderheiten

Der Parkinson-Kranke steht mit dem Rumpf vornübergeneigt, die Beine sind in den Hüft- u. Kniegelenken gebeugt, die Arme in den Schultergelenken innenrotiert und in den Ellenbogen abgewinkelt. Die Hände werden ebenfalls gebeugt und zusätzlich proniert gehalten, der Daumen ist opponiert und adduziert. Diese Körperhaltung wird auch beim Gehen beibehalten.

Die nach vorn geneigte Haltung nimmt parallel mit der Vermehrung der Rigidität zu. (Siehe hierzu auch Kap. 2b).

An dieser Stelle sei auch noch auf die Veränderungen des Bewegungsablaufes beim Gehen hingewiesen.

Durch den oben beschriebenen (Kap. 1 b) Wegfall der Mitbewegungen fehlt das Pendeln der Arme, ebenso wie das Vor- und Zurückführen der Schultern und das Drehen der Hüften. Die Schrittlänge wird klein, weil die Schwungphase nur kurz ist. Hinzu kommt die Abnahme der Innervationsbereitschaft der Muskeln, die schwächer werdende Kontraktion und die Zunahme der Ermüdbarkeit. Die haltungsbedingte Fehlbelastung und das regelwidrige Abrollen der Füße machen die Schritte trippelnd und lassen die Fußspitzen am Boden schleifen.

Eine weitere, beim Gehen auftretende Störung ist ein plötzlich entstehender Katalepsie-ähnlicher Zustand. Die Patienten verlieren aus heiterem Himmel jegliche Herrschaft über ihre Muskulatur, sie können sich weder vor- noch rückwärts bewegen und verharren minutenlang in der gleichen Stellung. Sie versuchen krampfhaft wieder in Bewegung zu kommen, was ihnen schließlich mit winzigen Exkursionen gelingt.

3) Tremor

Der Tremor besteht aus rhythmischen, mehr oder weniger regelmäßigen, abwechselnden Kontraktionen einer oder mehrerer Muskelgruppen und ihrer Antagonisten, die ohne Bewegungsabsicht und ohne Nutzeffekt erfolgen.

Es handelt sich um einen typischen Ruhetremor mit einer Frequenz von 4 - 8 /sec wechselnder Intensität. Er ist abzugrenzen vom bei Willkürbewegungen auftretenden Intentionstremor bei Kleinhirnerkrankungen. Die Amplitude wechselt stark. Man kann von feinschlägigem Zittern bis zu grobem Schütteltremor jede Zwischenstufe beobachten. Jegliche Art von Aufregung verstärkt den Tremor, wobei besonders die Amplitude zunimmt.

Der Tremor kann in jeder Gruppe der Skelettmuskulatur und ihren Antagonisten lokalisiert sein, am häufigsten jedoch sind Hand- u. Fingertremor, so sind auch die Hände vor den Füßen am frühesten befallen. Gelegentlich kann auch der Tremor des Kopfes, des Unterkiefers und der Zunge Initialsymptom eines Parkinson-Syndroms sein.

Typisch sind die Pillendreh- oder Münzzählbewegungen der Hände, die infolge der Haltungsanomalie des Daumens in Oppositions- und Adduktionsstellung entstehen.

Der Tremor ist zu Beginn der Erkrankung feinschlägig und tritt nur bisweilen auf, später wird er konstanter, grobschlägiger und greift auf verschiedene Muskelgruppen über. Da nicht jeder Tremor ein Parkinson - Tremor ist, ist die differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber anderen Tremorarten wichtig. HASSLER teilt sie folgendermaßen ein:

Erblichen Tremor

Senilen Tremor

Tremor bei Herderkrankungen

Toxischen Tremor

- a) Tremor bei chronischer Quecksilbervergiftung
- b) Zittern bei Bleivergiftung
- c) Zittern bei Morphinisten
- d) Alkoholischer Tremor
- e) Basedow - Tremor
- f) Tremor bei progressiver Paralyse
- g) choreogenen Tremor

4) Vegetative Symptome

Hauptsymptom vegetativer Fehlsteuerungen sind Salbengesicht, Speichelfluß und vermehrtes Schwitzen. Aber auch hypotone Blutdruckverhältnisse, Fieberschübe und Tränenfluß sind nicht selten.

a) Speichelfluß ist oft ein Frühsymptom. Ihm liegt eine echte Vermehrung der Speichelsekretion zugrunde, die aber dadurch auffälliger wird, daß die automatischen Schluckbewegungen vermindert sind und durch den unzureichenden Mundschluß das Übermaß des Speichels nach außen abfließen kann.

b) Die Vermehrung der Talgdrüsensekretion ist fast ein konstantes Symptom. Sekundär entsteht daraus nicht selten ein seborrhoisches Ekzem und Haarausfall infolge Seborrhoea capitis.

c) Subjektiv besonders unangenehm ist die Hyperhidrosis. Sie ist sicherlich zentral bedingt. Nicht selten ist das starke Schwitzen halbseitig. Am stärksten äußert es sich am Kopf, besonders auf der Stirn.

Gelegentlich ist die Tränensekretion vermehrt.

Auch vasomotorische Störungen in Form von Erröten kommen vor. Es wurde eine leicht erhöhte Hauttemperatur festgestellt (STRUMPEL, 1915). LEWY fand beinahe regelmäßig eine alimentäre Hyperglykämie mit verzögertem Abfall der Blutzuckerkurve.

d) Ursachen

Die vegetativen Symptome dürften mit der Erkrankung des

Locus coeruleus, des dorsalen Vaguskerne und hypothalamischer Kerne (Nucl. paraventricularis, Nucl. supraopticus) in Zusammenhang stehen. Daneben kommen kardiovaskuläre Störungen vor, bei denen die Kranken über praecordiale Oppressionen, über quälende Hitze- wallungen im Gesicht und im Kopf und über unangenehme Kältegefühle in Händen und Füßen klagen. Auch Anfälle von Schwankschwindel werden angegeben, die auf cerebralkreislaufische Störungen zurückzuführen sind. Objektiv findet man dabei hypodynamische Kreislaufstörungen mit Pulsverlangsamung. Diese Symptome, die als "vagoton" betrachtet werden können, lassen sich durch parasympaticolytische Mittel günstig beeinflussen.

Häufig klagen die Kranken über Schlaflosigkeit. Ein Regulationszentrum für Schlaf-Wach-Mechanismus liegt in der Region retroinfundibularis, an der Grenze von Mittelhirn und Zwischenhirn, wo der III. Ventrikel sich zum Aquaeductus Sylvii verengt. Es wurde auch Schlafsucht beobachtet. Vegetative Störungen bestehen ebenso wie Schlafstörungen besonders häufig beim postencephalitischen Parkinsonismus.

5) Psychische Symptome

Bei jedem Parkinson-Kranken besteht eine "motorische Eingengung der Persönlichkeit" (BOSTROEM, 1922). Durch den Mangel an Spontanbewegungen, durch die Erschwerung jeder Willkürbewegung, durch den Ausfall vieler Automatismen ist die Aufmerksamkeitsbreite der Kranken derart beansprucht, daß sie während eines motorischen Aktes anderen Umständen keine Beachtung schenken können. Die Patienten werden empfindlicher, bringen das Verständnis nicht auf, daß sich viele Bekannte von ihnen allmählich zurückziehen, sie werden mißtrauisch, dysphorisch, gereizt, unfreundlich und egozentrisch. Auch Unverständnis oder übertriebenes Mitleid der Mitmenschen fördern dieses Fehlverhalten. Die intellektuellen Leistungen sind meist erhalten.

Psychische Störungen bei Parkinson - Patienten werden von vielen Autoren als ein selbständiges Symptom im Rahmen des gesamten Krankheitsbildes aufgefaßt. MÜLLER-FAHLBUSCH (1972) kam jedoch durch langfristige katamnestische Untersuchungen und Tageslaufanalysen zu dem Ergebnis, daß die häufig beschriebene Antriebsschwäche in den meisten Fällen durch die motorische Behinderung der Kranken bedingt ist, und daß für eine lange bestehende Depressivität Faktoren aus der Biographie, Situation und Persönlichkeit des Patienten verantwortlich sind. Offenbar sind die meisten zunächst depressiv reagierenden Patienten in der Lage, sich der extrapyramidal - motorischen Behinderung anzupassen, wenigstens im Verlauf von Jahren.

Die psychopathologischen Befunde Demenz, delirante Episoden, Verwirrheitszustände, Zwangsgedanken, Schaulustfälle, Halluzinationen und Wahn werden zwar bisweilen beobachtet, eine Rückführung auf das somatische Substrat des Parkinsonismus ist jedoch nicht möglich (MÜLLER-FAHLBUSCH), sie lassen sich jedoch bei dem gleichzeitig bestehenden cerebralsklerotischen Abbauvorgang des höheren Alters öfter finden.

6) Atemstörungen

Bereits PARKINSON erwähnte, daß Kranke, die an Paralysis agitans leiden, Atembeschwerden haben. Für diese Atemstörungen gibt es mehrere Gründe:

a. Bei einer Gruppe von Atemstörungen handelt es sich um mechanische Behinderungen im Bereich der oberen Luftwege, durch Schleimansammlung bei Schluckakinesen und bei Rigor der Schlundmuskulatur, wodurch das Verschlucken von Schleim aus Trachea und Pharynx und Hypopharynx liegengebliebenen Nahrungs- und Speiseresten erschwert oder überhaupt nicht möglich ist.

b. Bei einer zweiten Gruppe von Atemstörungen findet sich klinisch eine Verminderung der Atemleistung selbst. Die Atmung ist häufig frequent und flach. Aufforderungen zum

Abhusten und zum tiefen Durchatmen können nur ungenügend oder gar nicht befolgt werden. Zirkulation, Ventilation und Selbstreinigung der Lunge sind dadurch vermindert. Therapeutisch schwer zugängliche Bronchopneumonien sind die Folge.

Eine Zuordnung der Atemstörungen zu den jeweils vorherrschenden Symptomen Tremor, Rigor und Akinese ist einerseits wegen des unterschiedlichen Sauerstoffbedarfs, andererseits wegen des unterschiedlichen Funktionszustandes der Muskulatur angebracht.

SCHMIDT u. KANIAK (1960) fanden zunehmende Atemfunktionsstörungen mit fortschreitendem Krankheitsstadium. Einer erheblichen Steigerung der Sauerstoffaufnahme auf Mittelwerte für Patienten mit Tremor und Rigor von 153 - 175 % standen eine Hypoventilation und Minderung der Atemleistungsreserve gegenüber, die in einem mittleren Atemgrenzwert für Patienten mit Akinese von 29 % des Sollwertes gipfelte. Der Akinetiker kommt über seine Ruheatmung praktisch nicht mehr hinaus (SCHMIDT, KANIAK). Die bestehende Hyperventilation bei Kranken mit Tremor und Rigor (Hypertonus der Muskulatur bei gleichzeitiger relativer Thoraxstarre) konnte durch den stereotaktischen Eingriff im Sinne einer Annäherung an die normale Atemlage gebessert werden (KIM 1970). Die Beeinflussung der Hypoventilation des Akinetikers durch konservative Therapie soll unter anderem Aufgabe dieser Arbeit sein.

III. Biochemie der Parkinsonschen Krankheit

Es war bereits länger bekannt, daß unter der Therapie mit Reserpin ein parkinsonähnliches, vorwiegend akinetisches Bild auftreten kann, das durch die gleichen Medikamente zu bessern ist wie ein echtes Parkinson - Syndrom. Auch bei Tieren ist nach Reserpinzufuhr eine deutliche Hemmung der spontanen Aktivität zu beobachten (zit. HORNYKIEWICZ 1960). CARLSSON et al. zeigten 1957, daß die Reserpin-bedingte Akinese im Tierversuch durch i.v. Gabe von L-Dopa durchbrochen werden kann. Ebenfalls CARLSSON et al. wiesen 1958 nach, daß Reserpin zu einer irreversiblen Freisetzung des Gehirn-Dopamins aus seinen Speicherorten führt und so nach Reserpingabe ein Dopaminmangel im extrapyramidalen System entsteht. Die Wirkung von i.v. injiziertem L-Dopa wurde 1959 von BLASCHKO und CHRUSCIEL bestätigt. Auch zeigten diese Autoren, daß dabei der Dopaminspiegel im extrapyramidalen System nicht herabgesetzt wird. Da aus L-Dopa im Gehirn hauptsächlich Dopamin gebildet wird und nur zu einem geringen Teil Noradrenalin, spricht die Anti-Reserpinwirkung von L-Dopa dafür, daß zwischen dem Dopamingehalt in den Zentren des extrapyramidal-motorischen Systems und der Reserpin-bedingten Akinese kausale Beziehungen bestehen dürften (HORNYKIEWICZ 1960). Das kann als ein indirekter Hinweis auf die physiologische Bedeutung des Dopamins für das extrapyramidale System aufgefasst werden.

Schon 1956 fanden HOLZBAUER und VOGT im Tierversuch nach Zufuhr von Reserpin eine Verarmung des Gehirns an Noradrenalin, PLETSCHER et al. eine Verarmung von Serotonin (5-Hydroxytryptamin).

EHRINGER und HORNYKIEWICZ stellten 1960 Untersuchungen über das Verhalten der Gehirnamine von Patienten an, die an der Parkinsonschen Krankheit verstorben waren. Sie stellten fest, daß an allen untersuchten Stellen des

Gehirns, wo Dopamin, Noradrenalin und Serotonin normalerweise besonders angereichert gefunden werden, bei diesen Patienten ein erheblicher Mangel an diesen Aminen bestand. Besonders groß ist dabei die Abnahme des Dopamins im Nucleus caudatus und im Putamen.

Daß beim Parkinsonismus die melaninhaltigen Nervenzellen in der Substantia nigra (HASSLER 1953) zugrunde gehen, hatte seine Parallele in den Untersuchungen von HORNYKIEWICZ 1963. Auch der Gehalt an Dopamin ist in dieser Region auf 15 % des Normalwertes erniedrigt, nicht dagegen das Noradrenalin. Nach HORNYKIEWICZ (1961) führt das Zugrundegehen von Zellelementen in der Substantia nigra zu einer Art retrograder "biochemischer Inaktivitätsatrophie" im Leostriatum.

Alle diese Ergebnisse legen es nahe, daß beim Parkinson-Syndrom ein Dopamin-Mangel im extrapyramidal-motorischen System besteht.

Unabhängig voneinander stellten BLASCHKO 1937 und HOLTZ 1939 die Synthese des Adrenalins im tierischen Organismus dar. Aus den biologisch inaktiven Aminosäuren Tyrosin und L-Dihydroxyphenylalanin (= L-Dopa) wird durch die Wirkung der L-Dopa-Decarboxylase aus L-Dopa das Amin Dopamin gebildet, das die Blut-Hirnschranke nicht mehr zu durchdringen vermag. Es stellt die unmittelbare Vorstufe des Noradrenalins dar. Durch N-Methylierung des Noradrenalins entsteht das Adrenalin. Serotonin entsteht aus Tryptophan durch Hydroxylierung und Decarboxylierung. Dopa-Decarboxylase und 5-Hydroxytryptamin-Decarboxylase sind identische Fermente (LOVENBERG et al. 1962). Das Vorkommen einer Dopa-Decarboxylase im tierischen Gehirn wurde von HOLTZ u. WESTERMANN 1956 nachgewiesen. MONTAGU beschrieb 1957 erstmals das Vorkommen von Dopamin im menschlichen Gehirn. Wichtig für die Erkenntnis, daß Dopamin eine entscheidende Rolle bei der Parkinson-Akinese spielt, war die Aufklärung der Verteilung der Gehirnamine Dopamin, Noradrenalin und Serotonin und daß Dopamin nicht nur eine Vorstufe des Noradrenalin ist, sondern eine zentrale dopaminerge Funktion auslöst (BERTLER u. ROSENGREEN 1959).

Dopamin ist vor allem in den Zentren des extrapyramidal-motorischen Systems, nämlich im Neostriatum (EHRINGER u. HORNYKIEWICZ 1960) und in der Zona compacta der Substantia nigra (HORNYKIEWICZ 1960), Noradrenalin und Serotonin in den sympathischen Zentren angereichert. Es wurde praktisch gleichzeitig gezeigt, daß der Dopaminwert im Gehirn der Parkinson-Kranken vermindert (EHRINGER u. HORNYKIEWICZ 1960) und daß die Dopaminausscheidung im Urin bei Parkinson-Kranken stark reduziert war (BARBEAU u. Mit. 1960-1961). Beide Autorengruppen bemerkten, daß diese Dopaminverminderung im Urin sowohl als in den basalen Ganglien nur beim Parkinsonismus festgestellt werden kann. Es wurde aber bewiesen, daß Adrenalin- und Noradrenalinausscheidung bei Parkinson-Kranken nicht besonders verschieden war von der an anderen basalen Ganglien leidenden Patienten (BARBEAU 1961, NASHOLD u. KIRSHNER 1963).

Es scheint klar zu sein, daß der wichtigste neuropathologische Befund bei Parkinsonismus der Degeneration des Melanismus in der pars compacta der Substantia nigra entspricht (HASSLER). In Anbetracht dieser Feststellung wurde eine neurochemische Relation zwischen Substantia nigra und dem Dopaminwert des Striatums vorgeschlagen (HORNYKIEWICZ 1963). Die erniedrigten Dopaminwerte im Gehirn von Parkinson-Kranken können prinzipiell durch eine Störung der Synthese, der Speicherung oder des Abbaues verursacht sein. Nach BERNHEIMER u. HORNYKIEWICZ (1963) gibt es keinen Hinweis auf eine Störung des Abbaues der Monoamine durch die Monoaminoxidase (MAO). Unter Umständen könnte eine Herabsetzung des Dopamins auch durch eine gesteigerte Aktivität der Katechol-O-Methyl-Transferase bedingt sein. Dies wird dadurch ausgeschlossen, daß 3-O-Methyl-Dopa keine Anti-Akinese-Wirkung besitzt (BIRKMAYER u. HORNYKIEWICZ 1962). Was die Synthese anbelangt, sprachen die Befunde von BERNHEIMER et al. 1962, BIRKMAYER u. HORNYKIEWICZ 1962 gegen eine Herabsetzung der L-Dopa bzw. 5-Hydroxytryptophan-Decarboxylase-Aktivität.

Versuche mit MAO-Hemmern (BERNHEIMER 1962, 1963, PLETSCHER 1961) führten zu einem Anstieg von Noradrenalin und Serotonin im Gehirn von Parkinson-Kranken, nicht von Dopamin. Da aber die Synthesestufen des Dopamins mit denen des Noradrenalins korrespondieren und die Identität der L-Dopa mit der 5-Hydroxytryptophan-Decarboxylase feststeht (LOVENBERG), kann auch das Fehlen einer Dopaminsteigerung im Neostriatum von Parkinson-Kranken nach Hemmung der MAO nicht im Sinne einer Synthesestörung dieses Amins allein gedeutet werden. Eine Störung der Speichermechanismen ist als Ursache der erniedrigten Werte für die Gehirnamine beim Parkinson wahrscheinlich (BERNHEIMER et al. 1963). Die Störung des Dopaminstoffwechsels unterscheidet sich also nicht nur graduell, sondern auch prinzipiell von der Störung des Noradrenalins- und Serotoninstoffwechsels, denn der Dopaminmangel kann im Gegensatz zum Noradrenalin- und Serotoninmangel nicht durch MAO-Hemmer kompensiert werden.

Interessant ist die Rolle des Acetylcholin und des Histamin beim Parkinson-Syndrom, ist doch seit langem die anticholinergische und Antihistamin-Therapie das therapeutische Prinzip der meisten Antiparkinson-Medikamente. Man weiß (zusammengestellt bei BARBEAU 1962), daß die größten cerebralen Acetylcholin- und Histamin-Konzentrationen im Striatum zu finden sind. Stereotaktisch ins Pallidum eingebrachte Acetylcholin zeigte eine Besserung des Rigors (zit. BARBEAU 1962). Auch schwach antihistaminisch wirkende Phenothiazine zeigen extrapyramidale Wirkung. McGEER schloß daraus, daß es zwei Gruppen von Substanzen gibt zwischen denen ein Gleichgewicht besteht, nämlich Serotonin und Katecholamine auf der einen Seite und Acetylcholin und Histamin auf der anderen Seite. Beim Parkinson-Kranken ist dieses Gleichgewicht gestört. Diese Hypothese erweiterte BARBEAU 1962 aufgrund der klinischen Beobachtungen, daß Antihistaminika vor allem den Tremor bessern, L-Dopa vornehmlich die Akinese bessert, Serotonin und Noradrenalin von der Monoaminoxidase werden rascher abgebaut als Dopamin und daß bei Blockade dieses Fermentes mit MAO-Hemmern eine Verringerung des Tremors resultiert und schließlich, daß Vorstufen des Serotonin vor allem auf den Tremor wirken. Er schließt daraus, daß

ein gestörtes Gleichgewicht zwischen Dopamin und Acetylcholin sich als Akinese zeigt, ein gestörtes Gleichgewicht im Serotonin-Histamin-System als Tremor.

IV. Entwicklung der Behandlung des Morbus Parkinson

Verfolgt man die Therapie der Parkinson'schen Erkrankung im Laufe der Jahre, so stellt man fest, daß sie auf 3 entscheidenden Eckpfeilern beruht. Diese sind Anticholinergica, L-Dopa und stereotaktischer Eingriff. In neuerer Zeit traten noch Amphetamin (SOLOMON-MITCHELL und PRINZMETAL 1937, UMBACH-WOYWODE 1964) und das Vilostatikum Aminoädamanten (SCHWAB et al. 1969), jedoch nur als Kombinationstherapie, hinzu. Eine große Anzahl biochemischer und pathophysiologischer Erkenntnisse bestätigen diese Feststellung. Hierauf werde ich später noch ausführlich eingehen. So überrascht es nicht, daß der Charcot-Schüler ORDENSTEIN 1867 Erfolge mit Belladonnaextrakten erzielte. Eine Therapie, die 1874 von STRÜMPPELL in Leipzig übernommen wurde. AVEZZU kombinierte sie 1921 mit Scopolamin, KLEEMANN gab 1929 hohe Atropindosen. Die Belladonna-Behandlung wurde bis in die jüngste Zeit als Bulgarische Kur verwandt.

Obwohl Casimir FUNK 1911 L-Dopa synthetisch herstellen konnte, wurde es erst 60 Jahre später von BIRKMAYER in Wien in zunächst nur kleinen Dosen therapeutisch eingesetzt. Gleichzeitig erkannte BARBEAU die Bedeutung dieser Therapie. COTZIAS gab schließlich 1967 oral extrem hohe Dosen L-Dopa und bestätigte mit seinen Erfolgen das Prinzip Birkmayers und Barbeaus.

Dem endgültigen Einsatz von L-Dopa gingen eingehende biochemische Untersuchungen voraus. Der Nachweis von Katecholaminen im Gehirn von Säugetieren (v. EULER, 1946), der Nachweis von Dopamin im Gehirn des Menschen (MONTAGU, 1957), die Identifikation von Dopamin in den Basalganglien im Hirnstamm und ein hoher Gehalt des Amins in diesen Strukturen gegenüber anderen Gehirnpartien (CARLSSON, LINDQUIST, LAGNUSSON und WALDECK). Eine Verminderung des Dopamingehaltes in den Basalganglien des Hirnstammes bestimmten EHRINGER und NORMANKEWICE 1960 in den Gehirnen verstorbener Parkinson-Kranker. BARBEAU, SOURKES et al. gelang 1961 der Nachweis der geringeren Dopamin-Ausscheidung.

Es ist zu erwarten, daß der beim M. Parkinson
vorherrschende inhibitorische Funktionen innerhalb
des Gleichgewichts von Erregenden und hemmenden Impulsen
fehlt, wird die Bedeutung operativer Verfahren mit dem Ziel
der Unterbrechung corticopetaler Bahnen deutlich. Demnach
sind auf diesem Wege auch nur die Plus-Symptome Tremor und
Rigor therapeutisch anzugreifen. Erste sensationelle Erfolge
gelangen SPIEGEL und WYDIS 1947 durch die Unterbrechung
extrapyramidal-motorischer Bahnen im Globus pallidus mit
nadelförmigen Elektroden. Durch technische Vervollkommenung
und die Entwicklung eines speziellen Zielgerätes durch
RIECHERT, WOLFF, HUNDINGER et al., ist der stereotaktische
Eingriff bis heute eine Therapiemöglichkeit, auf die nicht
verzichtet werden kann. Ziel des Eingriffs sind derzeit
jedoch Regionen im ventrooralen Thalamus oder im Subthalamus.
Ein von UMBACH und KIL entwickeltes Verfahren zur intraopera-
tiven Darstellung des 3. Ventrikels reduziert die Belastung
des Kranken wesentlich und erlaubt den Eingriff auch bei
Älteren und Instabilen.

Heute kann nur eine Kombination aller genannten Therapien
sinnvoll sein, sollen sowohl die Plus-Symptome Tremor,
Rigor und vegetative Störungen als auch die Minus-Symptome
Akinese und Bradyphrenie erfolgreich zurückgedrängt werden.
Einige Beispiele wie die Untersuchungen von UMBACH und
BAUMANN 1964 über die Kombination von L-Dopa mit dem stereo-
taktischen Eingriff, die Untersuchungen von UMBACH und
TZAVELLAS über die Kombination von L-Dopa mit einem Stoff
der Amphetamin-Reihe 1965 und die von mehreren Autoren
(SCHWAB et al. 1969, PARKES et al. 1970, UMBACH u. OPPEL
1971, 1972, VÖLLER 1970) in jüngster Zeit beschriebene
Kombinationsbehandlungen von synthetischer Anticholinergica,
Amphetamin, Amphetaminderivaten und L-Dopa, zeigen dies eindrucks-
voll.

V. Die L-Dopa Therapie

Um den Dopamingehalt des Gehirns zu vergrößern, muß man eine Vorstufe des Dopamins, das L-Dioxyphenylalanin = L-Dopa zuführen. Dopamin selbst vermag nicht die Blut-Hirn-Schranke zu passieren. Erste Versuche hatten gezeigt, daß L-Dopa nicht nur die Reserpin-Akinese des Kaninchens aufheben konnte (CARLSSON 1958), sondern auch die Reserpin-Dämpfung beim Menschen beseitigt (DEGWITZ u. Mit. 1960). Erste Ergebnisse von BIRKMAYER 1961, der L-Dopa i.v. in kleinen Dosen gab und von BARBEAU 1961, der per os applizierte, zeigten einen günstigen Effekt auf Akinese und Rigor. Daß dabei das Dopamin und nicht das L-Dopa wirksam ist, kann man daraus entnehmen, daß bei Hemmung der L-Dopa-Decarboxylase über α -Methyl-Dopa der antiakinetische Effekt des L-Dopa ausbleibt. α -Methyl-Dopa allein gegeben führt sogar zu einer Steigerung des Rigors und Tremors (BARBEAU 1962).

BIRKMAYER erkannte sehr schnell, daß die Wirkung von L-Dopa vor allem auf die Akinese abzielt. Gang, Stand, Haltung, Mitbewegungen, Mimik, Sprache, Schlucken und Fingergeschicklichkeit sprachen gut auf L-Dopa an und die Kranken fühlten sich "wie aus einem starren Panzer befreit" (BRUCK 1965). Die nachträgliche Berechnung der Überlebenszeit ergab für die Parkinson-Kranken vor der L-Dopa-Therapie 9 Jahre gegenüber 15 Jahre der mit L-Dopa behandelten Fälle (BIRKMAYER 1969). Diese günstigen Ergebnisse wurden an vielen Kliniken bestätigt und eine Reihe von Erfahrungsberichten liegen inzwischen vor (UMBACH 1964, 1965, 1967, 1970, 1971, SIEGFRIED 1968, BARBEAU 1969, COTZIAS 1969, VÜLLER 1968, 1969, KAPP u. LEIKERT 1970). Vermutlich weil die intravenöse Zufuhr auf die Dauer schwierig ist und die kleinen Dosen nur kurzdauernd wirken, fand die L-Dopa-Therapie in kleinen Dosen trotz guter Erfolge zunächst keine große Verbreitung. Man versuchte immer wieder den Effekt durch MAO-Hemmer (BIRKMAYER 1964, 1966) oder durch Amphetaminabkömmlinge (UMBACH-WOYWODE 1964, UMBACH-TZAVELLAS 1965) zu verlängern.

Seit 1967 ist die Behandlung des Parkinson-Syndroms mit L-Dopa ins allgemeine Blickfeld gerückt, nachdem COTZIAS sehr hohe orale Dosen eingeführt hat. Nach Erreichen von Tagesdosen über 3 g, wurde die Akinese der Kranken eindrucksvoll beeinflusst. Stark gebessert wurden Gang, Startschwierigkeiten, Haltung, Propulsion, Mitbewegungen, Gesichtsausdruck, Schreiberschwerung, Dysphagie und Aphonie (COTZIAS et al. 1969). Auch subjektives Wohlbefühl, eine gewisse Euphorie, verbesserte geistige Beweglichkeit, Interesse und Gedächtnis (YAHR et al. 1969) wurden berichtet.

Die guten therapeutischen Resultate durch L-Dopa werden jedoch durch eine Reihe von Nebenwirkungen überschattet, die sich bei längerem Gebrauch der hohen Dosen häufig entwickeln. Die zu Beginn der Behandlung regelmäßig auftretenden Nebenwirkungen wie Appetitverlust, Übelkeit und Erbrechen konnte COTZIAS durch minimale Steigerungsquoten sehr vermindern oder ganz umgehen. Besonders gefährlich gilt eine nach mehrwöchigem Gebrauch hervortretende orthostatische Hypotension, die durch Ischämien in Herzmuskel oder Gehirn zu Infarkt oder Apoplexie führen kann (BIRKMAYER 1970). Außerdem entwickeln sich in bis zu 1/4 der mit hohen Dosen behandelten Kranken Hyperkinesen. Sie bestehen am häufigsten in einem Wangen-Lippen-Syndrom mit übermäßigem Kaen, Wälzen und Vorstrecken der Zunge und häufigem Öffnen und Schließen des Mundes, was die Kranken bei Sprechen und Nahrungsaufnahme stört (VÖLLER 1970). Seltener sind es choreatische oder athetotische Körperbewegungen, manchmal gesteigert zu torsionsdystonischen Reizerscheinungen (COTZIAS 1969, SIEGFRIED 1969, BARBEAU 1969, BIRKMAYER 1970). COTZIAS erklärt diese Hyperkinesen als Reizerscheinungen beruhend auf einer Überflutung des Gehirns mit Dopamin, wodurch Neurone anderer Konaminüberträger in dopaminerge umgewandelt werden könnten. Gewöhnlich sind diese Hyperkinesen dosisabhängig und reversibel, doch muß manchmal das Medikament ausgesetzt werden. Als weitere Komplikationen im Laufe einer L-Dopa-Behandlung treten nicht selten Psychosen auf, zum Teil als erregte Verwirrtheit, zum Teil als ängstliche Depressionen, mitunter gesteigert zu paranoid-halluzinatorischen Psychosen mit akustischen

2. Mit einer Konkurrenz von L-Dopa und Serotonin-Vorstufen um Penetration ins Gehirn und
3. durch eine kompetitive Hemmung der cerebralen Decarboxylierung des 5-OH-Tryptophan durch L-Dopa.

Die Anhäufung der cerebralen Dopamine scheint wichtig zu sein bei der klinischen Wirkung von DC gebl. L-Dopa. Ob dabei eine Verminderung des endogenen Gehirnserotonins eingeschlossen ist, bleibt zu erforschen (zit. FLETSCHER 1970).

FLETSCHER und BARTHOLOMI bewiesen zu folgendem Schluß: Eine Kombination von DC-Hemmer und L-Dopa, die selektiv die Hirndopamine vermehrt, kann gegenüber der Gabe von L-Dopa allein folgende Vorteile haben:

1. Stärkere Spezifikation der Wirkung. Einige Nebenwirkungen des L-Dopa, die wahrscheinlich auf Formation der Katecholamine im extracerebralen Gewebe zurückzuführen sind, können zumindest teilweise reduziert werden durch die Hemmung der extracerebralen Decarboxylierung von L-Dopa.
2. Gesteigerte intestinale Absorption des L-Dopa, da die Aminosäuresorption im Darm gehemmt wird.
3. Reduzierung der oralen Dosierung von L-Dopa als Konsequenz der verminderten Resorption in den peripheren Organen, d. h. in Darm, Leber und Nieren.

Erste klinische Erfahrungen mit DC gebl. L-Dopa bestätigten die experimentellen Ergebnisse. Untersuchungen von BARBEAU 1969, 1972, BIRKMAYER 1969, 1970, KAUFMANN u. Mit. 1970, SIEGFRIED 1969, TISSOT 1969 und FAZIO et al. 1972 zeigten beinahe übereinstimmend einen länger anhaltenden kinetischen Effekt, eine deutliche Reduzierung der Nebenwirkungen und damit eine breitere Anwendungsmöglichkeit. Genau wie L-Dopa allein wirkte auch die Kombination in erster Linie gegen die Akinese, bei längerer Gabe auch gegen den Rigor. FAZIO et al. fanden eine stärkere Tremorwirkung und ein schnelleres Anspringen der Wirkung unter DC gebl. L-Dopa gegenüber reinem L-Dopa. Auftretende Hyperkinesen wurden unter der DC gebl. L-Dopa-Therapie ebenfalls beobachtet. Untersuchungen von ZIEGLER u. Mit. 1970 über die Toxizität von DC gebl. L-Dopa einerseits und L-Dopa alleine auf der anderen Seite ergaben

keinen Unterschied. Dennoch hat sich diese Art der Behandlung bezüglich ihrer Verträglichkeit zu bewähren.

1. Aufgabenstellung:

Die durchgeführten Tests und Untersuchungen hatten das Ziel, die Wirkung von L-Dopa kombiniert mit einem Decarboxylasehemmer im Mischungsverhältnis 4 : 1 einmal im Vergleich nach Umstellung von reinem L-Dopa, zum anderen bei erstmaliger Gabe dieses geblockten L-Dopa objektiv darzulegen.

Es sollte untersucht werden:

1. Welche Wirkung zeigt die orale Gabe von geblocktem L-Dopa beim akinetischen Parkinsonpatienten in Bezug auf die Geschicklichkeit, die grobe Kraft, die gezielte Bewegung, das Gehvermögen und die Koordination ?
2. Ist eine Beeinflussung des Respirationsvermögens möglich und wie verhalten sich die Atemgrößen: Atemfrequenz, Atemzugvolumen, Atemminutenvolumen, expiratorisches Reservevolumen, Vitalkapazität, Sekundenkapazität und das Verhältnis der Sekundenkapazität zur Vitalkapazität ?
3. Wirkt Decarboxylasegeblocktes L-Dopa auf den Tremor ?
4. Wie verhält sich die elektroencephalographische Kontrolle (EEG) unter der Medikation von L-Dopa + Decarb. Hemmer ?
5. Lassen sich Schreibstörungen und Mikrographie ausreichend bessern ?
6. Kann eine Steigerung der Wirkung mit Decarb. geblocktem L-Dopa im Vergleich zur Gabe von reinem L-Dopa erzielt werden ?
7. Ist die Anwendungsbreite von DC gebl. L-Dopa gegenüber der von reinem L-Dopa erweitert und lassen sich durch die Einsparung von reinem L-Dopa die Nebenwirkungen reduzieren ?
8. Welche Wirkungen zeigt bereits eine einmalige Versuchsdosis von DC gebl. L-Dopa auf die unter 1-5 aufgeführten Krankheitssymptome ?

VII. Ausführung und Methode

2/3 (=20) der mit DC gebl. L-Dopa getesteten Patienten (30) waren vorher mit reinem L-Dopa behandelt worden, das erlaubt einen Vergleich zur Gabe von DC gebl. L-Dopa. 1/3 (=10) der Patienten wurden direkt mit DC gebl. L-Dopa eingestellt. Im einzelnen wurde wie folgt verfahren: Bei den 20 bereits mit reinem L-Dopa behandelten Patienten wurde die unten angeführte und noch ausführlich erläuterte Untersuchungsreihe unter dieser L-Dopa-Medikation ambulant durchgeführt. Eine weitere ambulante Untersuchung erfolgte nach langsam ausschleichend vorgenommener Absetzung der L-Dopa-Dosis. Eine dritte Untersuchung wurde schließlich nach Erreichen einer optimalen Dosis DC gebl. L-Dopas durchgeführt, wobei davon ausgegangen wurde, daß nach klinischen Erfahrungen der Effekt von 100 mg DC gebl. L-Dopa etwa der fünffachen Dosis reinem L-Dopas entspricht. Allerdings konnte in einigen Fällen wegen des Ausbleibens von bei reinem L-Dopa aufgetretenen Nebenwirkungen mit DC gebl. L-Dopa entsprechend höher dosiert werden.

Bei dieser Patientengruppe gilt die Untersuchung nach Absetzen des reinen L-Dopa (Untersuchung II) als Ausgangswert (=Leerwert) einmal für die Untersuchung noch unter der Therapie mit reinem L-Dopa (Untersuchung I), zum anderen für die Untersuchung nach Umstellung auf die optimale Dosis DC gebl. L-Dopas (Untersuchung III).

Bei den 10 nie zuvor mit L-Dopa behandelten Patienten wurde eine erste ambulante Untersuchung ohne L-Dopa-Therapie, eine zweite nach Gabe einer einmaligen Versuchs-dosis und eine dritte nach Erreichen der optimalen Dosis DC gebl. L-Dopas durchgeführt.

Bei dieser Patientengruppe gilt die Untersuchung ohne L-Dopa-Therapie (Untersuchung I) als Ausgangswert (=Leerwert) einmal für die Untersuchung nach Gabe einer einmaligen Versuchs-dosis (Untersuchung II), zum anderen für die Untersuchung nach Erreichen der optimalen Dosis DC gebl. L-Dopas (Untersuchung III).

Diese ¹Verfahrensweise erlaubt in allen untersuchten Bereichen

1. eine Erfassung der Wirkung von DC gebl. L-Dopa bei allen 30 getesteten Personen
2. einen Vergleich der Wirkungen von reinem L-Dopa und DC gebl. L-Dopa bei 20 Patienten
3. eine Erfassung der Wirkung von DC gebl. L-Dopa nach Gabe einer einmaligen Versuchsdosis bei 10 Patienten
4. einen Vergleich der Wirkungen von DC gebl. L-Dopa nach Gabe einer einmaligen Versuchsdosis und nach Erreichen der optimalen Dosis bei 10 Patienten.

Die Tests und Untersuchungen zur Objektivierung der Wirkungen wurden im gleichen Raum, zur gleichen Tageszeit, mit dem gleichen Geräten und unter den gleichen Bedingungen durchgeführt.

Das Patientengut rekrutierte sich aus einer an unserer Klinik bestehenden Parkinson-Spezialsprechstunde. Die Patienten wurden ohne Rücksicht auf die Ätiologie und den Schweregrad nach der vorherrschenden Symptomatik Akinese und einem beidseitigen bestehenden Parkinson-Syndrom ausgewählt. Die 20 bereits mit reinem L-Dopa behandelten Patienten waren entsprechend der klinischen Symptomatik oder der aufgetretenen Nebenwirkungen mit unterschiedlich großen Mengen reinem L-Dopas therapiert. Analog mußten unterschiedliche Mengen DC gebl. L-Dopas gegeben werden. Entscheidend für die Beurteilung, wann die optimale Dosis DC gebl. L-Dopas erreicht war, war das klinische Bild bzw. die Besserung des Krankheitssymptoms Akinese, so daß die jeweilige Untersuchung III erst nach mehreren klinischen Kontrollen durchgeführt werden konnte. Der für die Umstellung bzw. Neueinstellung auf DC gebl. L-Dopa nötige Zeitraum war nicht <1 Monat und nicht> 3 Monate. Zur Um- bzw. Neueinstellung auf DC gebl. L-Dopa standen Kapseln zu 100 mg L-Dopa + 25 mg Decarboxylasehemmer und zu 200 mg L-Dopa + 50 mg Decarboxylasehemmer zur Verfügung. (Der Firma Hoffmann La Roche wird für die Überlassung stets ausreichender Mengen DC gebl. L-Dopas gedankt.) Die Einstellung auf DC gebl. L-Dopa erfolgte langsam einschleichend, alle 3 Tage um 100 mg L-Dopa + 25 mg DC-Hemmer steigend, wobei eine Dosis von 600 mg L-Dopa + 150 mg DC-Hemmer nicht über-

schritten wurde. Die Kapseln wurden gleichmäßig über den Tag verteilt stets nach einer Mahlzeit eingenommen.

1) Wirkung und Verträglichkeit

Dadurch, daß 20 der 30 getesteten Patienten bereits mit reinem L-Dopa vorbehandelt waren, hatten wir einen Anhalt für die nötige Dosis DC gebl. L-Dopas. Es bestätigte sich, daß etwa der fünfte Teil reinen L-Dopas gebraucht wird, um mit DC gebl. L-Dopa eine Ausreichende Wirkung zu erzielen. Beim ausschleichenden Absetzen des reinen L-Dopa traten die typischen Krankheitssymptome des Parkinson-Syndroms, insbesondere die Akinese entsprechend der Dosisminderung wieder auf, verschwanden aber sofort mit der Hochdosierung von DC gebl. L-Dopa. Bei den nie zuvor mit L-Dopa behandelten Patienten zeigte bereits eine Versuchsdosis von 300 mg L-Dopa + 75 mg Decarboxylasehemmer (DCH)/ Tag eine deutliche Wirkung auf alle untersuchten Bereiche. Lediglich die Wirkung auf den Tremor wurde erst nach längerer Einnahme deutlich und im EEG konnte auch nach Erreichen der optimalen Dosis DC gebl. L-Dopas keine eindeutige Besserung im Sinne einer Wiedernäherung an die normale Grundfrequenz festgestellt werden. Insgesamt war die Wirkung bei einer Dosierung zwischen 200 mg L-Dopa + 50 mg DCH und 600 mg L-Dopa + 150 mg DCH/Tag auf Akinese, Rigor und Tremor ausgezeichnet, wobei eine völlige Unterdrückung besonders der Symptome Rigor und Tremor in keinem Fall gelang. Das bestätigte die Folgerung von SIEGFRIED u. Mitarb., 1969, daß bei diesen Parkinson-Formen die stereotaktische Operation besseres leistet. Trotzdem sei an dieser Stelle daraufhingewiesen, daß wir nach Erreichen der optimalen Dosis DC gebl. L-Dopas eine Erniedrigung der mittleren Amplitude des Tremors um 0,66 mV erzielen konnten, was einer Verbesserung um 28,96 % gegenüber dem Ausgangswert entspricht.

Die häufig beschriebenen und von unseren Patienten beklagten Tagesschwankungen der Wirkung unter der Therapie mit reinem L-Dopa ließen sich mit DC gebil. L-Dopa weitgehend kompensieren, so daß dem Hemmer eine gewisse Depotwirkung zuzuschreiben ist (BIRKMAYER, 1969). Einschränkung ist hinzuzufügen, daß wir ebenso wie COTZIAS (1970) nach nunmehr 2 1/2 jähriger Erfahrung mit dieser Therapie nach über einjähriger Anwendung manchmal einen Verlust der Wirkungsdauer feststellten.

Nebenwirkungen, die auf einen peripheren Anstieg von Katecholaminen und Unverträglichkeit von Seiten des Magen-Darm-Traktes zurückzuführen sind, (Nausea, Erbrechen, orthostatische Beschwerden) traten wegen der extracerebralen Hemmung der Decarboxylase und der damit verbundenen Einsparung von L-Dopa außer einer Obstipations-Neigung nicht auf. Die Blutdruckwerte waren eher hypoton. Unwillkürliche Bewegungen im Sinne von ungeordneten agitierten Bewegungen, besonders im Bereich des Mundes und der Extremitäten ließen sich unter der Blocktherapie feststellen, zwangen uns aber nur in einem Fall zu einer Dosisreduzierung. Sicher limitiert das Auftreten solcher Fehlbewegungen auch die Therapie mit DC gebil. L-Dopa. Durch COTZIAS (1970) und andere Autoren gewarnt, konnten die Nebenwirkungen auch durch die sehr langsame Steigerung der DC gebil. L-Dopa-Dosis gering gehalten werden.

Diese geringen Nebenwirkungen erlaubten, vergleichsweise höhere Dosen DC gebil. L-Dopas zu geben als bei der Therapie mit reinem L-Dopa.

Regelmäßige Kontrollen von SGOT, SGPT, alk. Phosphatase, BSP, Bromsulphthalein-Test, vor, während und nach Erreichen der optimalen DC gebil. L-Dopa-Dosis, ergaben in keinem Fall ein Abweichen vom Normalwert.

2) Prüfen der Wirkung von DC gebil. L-Dopa

Um die Wirkung von DC gebil. L-Dopa zahlenmäßig festzuhalten, stellten wir nachfolgendes Schema von Tests und Untersuchungen

Zusammen. Geprüft werden sollte

1. die Wirkung auf die Geschicklichkeit, grobe Kraft, gezielte Bewegung, Gehvermögen und Koordination.
2. die Wirkung auf das Respirationsvermögen über das Verhalten der Atemgrößen: Atemfrequenz, Atemzugvolumen, Atemminutenvolumen, expiratorisches Reservevolumen, Vitalkapazität, Sekundenkapazität (Tiffeneau) und das Verhältnis der Sekundenkapazität zur Vitalkapazität.
3. die Wirkung auf den Tremor.
4. die Wirkung auf die Schreibstörungen und Mikrographie.
5. die Wirkung auf das Hirnstrombild (EEG).

Nur durch ein zahlenmäßiges Festhalten der DC gebl. L-Dopa Wirkung ist ein objektiver intraindividueller und ein inter-individueller Vergleich möglich. Die unter 1. aufgeführte Prüfung der Bewegungsstörungen wurde der Besonderheit der Parkinsonbewegungsstörungen angepaßt.

Jeder Patient mußte von den Übungen alle die durchführen, wozu er in der Lage war; auf schnelle und exakte Durchführung wurde er öfters hingewiesen. Der Untersucher machte die Übung 1 mal vor, ließ den Patienten eventuell üben, damit die Auffassungsschwierigkeiten ausgeschaltet wurden.

Hier die Tests und Untersuchungen in der Reihenfolge, in der sie auf den Tabellen erscheinen, deren Erklärung und Bewertungsmodus:

I. Tests zu unter 1. aufgeführten Prüfung

- | | |
|-------------------------------|--------|
| a) Wasserspritzflasche | re, li |
| b) Trinken | re, li |
| c) Streichhölzer | re, li |
| d) Vigorimetrie | re, li |
| e) 3x Knöpfen | re, li |
| f) Gehprobe | re, li |
| g) Schritte | |
| h) 5x Aufstehen und Hinsetzen | |

II. Untersuchungen zur unter 2. aufgeführten Prüfung

- i) Vitalkapazität (VK)
- k) Sekundenkapazität (Sek-K)
- l) Verhältnis der Sek-K zur VK (% VK)

- m) Atemfrequenz (AF)
- n) Atemzugvolumen (VT)
- o) Atemminutenvolumen (AMV)
- p) Expiratorisches Reservevolumen (ERV)

III. Untersuchungen zur unter 3. aufgeführten Prüfung

- q) Frequenz
- r) Amplitude

IV. Tests zur unter 4. aufgeführten Prüfung

Schrift:

- s) Buchstabengröße
- t) Flüssige Schrift
- u) Abnahme der Buchstabenhöhe
- v) Einhaltung der Linie
- w) Gesamtbild

Geometrische Zeichen:

- x) Linienführung
- y) Größe im Verhältnis zur Vorlage

V. An jedem Testtag wurde ein EEG geschrieben

3) Erklärungen zu den einzelnen Tests und Untersuchungen zu I.

Die Tests wurden so ausgewählt, daß einmal die grobe Motorik (Test f-h), dann aber auch die Bewegungsabläufe feineren Grades in der Hand (c,e), der gesamten oberen Extremität (b) und die grobe Kraft (a,d), alle kombiniert mit Geschwindigkeit, beurteilt werden konnte.

- a) Eine mit 200 ml Wasser gefüllte Wasserspritzflasche, wie sie im Labor verwendet wird, sollte so lange ausgepresst werden, bis 100 ml in einem Auffanggefäß gesammelt waren. Jede Hand wurde gesondert getestet. Gemessen wurde die Zeit

- b) Ein mit Wasser gefülltes Glas sollte vom Tisch aufgenommen, zum Mund geführt und wieder abgesetzt werden. Jede Hand wurde gesondert getestet. Gemessen wurde die Zeit.
- c) Aus einer geöffneten Streichholzschachtel waren 10 Streichhölzer in eine zweite geöffnete Schachtel hinüberzulegen. Jede Hand wurde gesondert getestet. Gemessen wurde die Zeit.
- d) Zur Messung der groben Kraft verwendeten wir den Vigorimeter nach MARTIN. Hierbei handelt es sich um ein mit 3 Ballongrößen ausgestattetes Gerät, das den auf den vor der Hand umschlossenen Ballon ausgeübten Maximal-Druck mittels eines Manometers anzeigt. Jede Hand wurde gesondert getestet, gemessen wurde in kp/cm^2 .
- e) Es sollten an einer von uns bereitgestellten Jacke in beliebiger Reihenfolge 3 Knöpfe zuerst auf-, dann wieder zugeknöpft werden. Jede Hand wurde gesondert getestet. Gemessen wurde die Zeit.
- f u. g) Es sollte ein Weg von 12 m bei zweimaligem Wenden zurückgelegt werden. Gemessen wurde die Zeit. Außerdem mit einem Schrittmesser die Anzahl der Schritte. Der Schrittmesser, an der Kleidung des Patienten befestigt, setzt die Erschütterung beim Auftreten mechanisch auf eine Anzeige um.
- h) Die Patienten sollten 5x von einem bestimmten Stuhl mit Armlehnen aufstehen und sich wieder hinsetzen. Gemessen wurde die Zeit.

Bei dieser Testreihe (a-h) wurde die Verminderung der benötigten Zeit bzw. der Schritte bzw. die Erhöhung der kp/cm^2 als Maß für die DC gebl. L-Dopa-Wirkung genommen, in % umgerechnet und dem jeweiligen Ausgangswert (= 100%) gegenübergestellt. Anschließend wurde eine statistische Sicherung der Prozentzahlen genommen.

zu II.

Um die Wirkung von DC gebil. L-Dopa auf das Respirationsvermögen zahlenmäßig festzuhalten, bestimmten wir die Atemgrößen (i-p) mit dem Volumographen der Fa. Mijnhard in Ruhe. Zum Verfahren verweisen wir auf die einschlägige Literatur (BARTELS, u. Mitarb., COMROE). Gemessen wurde in Litern. Die ermittelten Werte wurden nicht den normalen Sollwerten gegenübergestellt, sondern im intraindividuellen Vergleich beurteilt. Da die Atemgrößen VK und Sek-K, sowie % VK (i-l) eine Beurteilung der Leistung erlauben, wurden die in Litern ermittelten Werte in % umgerechnet, dem jeweiligen Ausgangswert (= 100%) gegenübergestellt und statistisch gesichert.

Die Werte der Atemgrößen AF, VT, AMV und ERV (m-p) wurden in den ermittelten Literwerten mit dem jeweiligen Ausgangswert (ohne jede L-Dopa-Therapie) verglichen und statistisch ausgewertet.

zu III.

Mit einer Kapsel (Metall), die die Patienten zwischen Daumen und Zeigefinger einer Hand nahmen, wurden nach dem Kristallprinzip die Schwingungen der Hand pro Sekunde von einem SCHWARZER-EEG-Schreiber aufgezeichnet. Mit diesem Verfahren ist es möglich, die mechanischen Tremorbewegungen der Hand elektrisch zu übertragen und graphisch darzustellen. Die jeweils zu messende Hand wurde frei gehalten, der Arm nicht aufgestützt. Das EEG-Gerät wurde auf die jeweils nötige Verstärkung geeicht. Jede Hand wurde gesondert getestet. Gemessen wurde die mittlere Frequenz und die mittlere Amplitude (in mV) über einen Zeitraum von 3×5 Sekunden pro Messung. Um die Änderung der Amplitude in mV ermitteln zu können, mußten die Spitze-Spitze-Werte zunächst in mm ausgemessen und an Hand der Eichung in die tatsächlichen mV umgerechnet werden. Eine statistische Auswertung folgte. Insbesondere die Amplitudenänderung ist als Maß für die DC gebil. L-Dopa-Wirkung auf den Tremor zu nehmen.

zu IV.

Die Patienten sollten eine Zahlenreihe, einen Satz und geome-

trische Zeichen abschreiben. Die Zahlen 0 - 10, der Satz "Die Preise sind unverbindlich auf die Richtpreise eingestellt" und die geometrischen Zeichen Dreieck, Viereck und Kreis wurden durch hierfür angefertigte Stempel vorgegeben und waren deshalb in Größe und Form genormt. Die so gewonnenen Schrift- und Zeichenproben wurden auf die unter s-y aufgeführten Kriterien untersucht und nach einem Benotungssystem mit den möglichen Ziffern 0-6 bewertet.

Das Benotungssystem:

Kriterium	Benotung		
Schrift und Zahlen:	0	-	6
Buchstabengröße (s)	normal	-	sehr klein, nicht mehr lesbar
Flüssige Schrift	normale, zügige Schrift	-	stockend, gedrängt, verzittert
Abnahme der Buchstabengröße gegen Ende des Satzes (u)	normal	-	starke Verkleinerung, unleserlich
Einhalten der Linie (v)	gerade, auf einer Höhe	-	auf- u. absteigend, wellig
Gesamtbild (w)	einheitlich	-	stark unregelmäßig, dysgraphisch

Geometrische Zeichen:

Linienführung (x)	gerade	-	stark verzittert
Größe im Verhältnis zur Vorlage (y)	gleich	-	stark abweichend

Die Benotung wurde von einer neutralen Person vorgenommen, die weder die Problematik noch die Absicht der Arbeit kannte. Die erhaltenen mittleren Noten wurden in ein graphisches System eingetragen und den jeweiligen Ausgangswerten gegenübergestellt. Da die Fähigkeit zu schreiben beim Parkinsonpatienten durch alle drei Hauptsymptome, Tremor, Rigor und Akinese, eingeschränkt wird, ist die Beurteilung des Schriftbildes ein guter Gradmesser für die Wirkung DC gebl. L-Dopas. Die subjektive Beurteilung läßt

natürlich nur einen Annäherungswert zu.

zu V.

Das an jedem Testtag geschriebene EEG wurde im üblichen Rahmen in der elektrophysiologischen Abteilung unserer Klinik durchgeführt, die Auswertung stets von der gleichen Person vorgenommen.*

*Oberarzt Bouchard wird für die EEG-Auswertung sehr herzlich gedankt.

VIII. Ergebnisse

Insgesamt wurden in eben beschriebener Weise 30 Patienten ambulant getestet. Davon waren 14 Frauen und 16 Männer. Das Alter lag zwischen 44 und 78 Jahren (Abb.1)

VERTEILUNG NACH ALTER UND GESCHLECHT

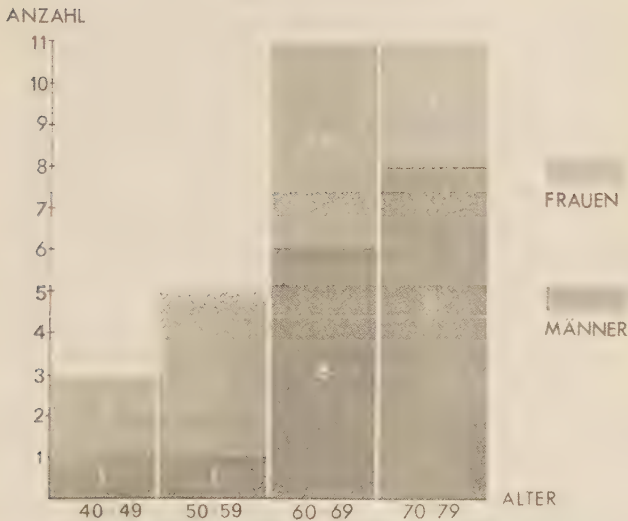


Abb. 1

Für die Therapie mit DC gebil. L-Dopa wurden Patienten ausgesucht, bei denen neben anderen Krankheitszeichen die vorherrschenden Symptomatik Akinese war. Alle Patienten litten unter einer beidseitigen Parkinsonsymptomatik.

Der überwiegende Teil der Patienten (über 90%) stand vor Beginn der Untersuchungen unter einer Anticholinergika-Therapie. Sie wurde während der gesamten Dauer der Untersuchungen unverändert weitergeführt, sie wird deshalb in der weiteren Besprechung nicht mehr erwähnt.

Das von uns verwendete DC gebl. L-Dopa hat die Firmen-Nr. Ro 8 - 0576. Diese Nr. taucht in den nachfolgenden Tabellen kurz als Ro-8 auf und steht für DC gebl. L-Dopa.

1. Die Wirkung des DC gebl. L-Dopa auf die Akinese

1.1 Bei allen 30 getesteten Patienten

Für jeden einzelnen Test wurde die vor der DC gebl. L-Dopa-Gabe abgestoppte Zeit als Ausgangswert (= Leerwert) = 100% angenommen und die Verminderung der Zeit bzw. der Schritte bzw. die Erhöhung der kp/cm^2 nach der Gabe des DC gebl.

L-Dopa in Prozent ausgedrückt. War die Zeit länger, wurde ein - davorgesetzt. Konnte ein Test von dem Patienten nicht ausgeführt werden, wurde der Wert 0,0 als Ausgangswert (= 100%) angenommen (diese Regelung gilt für alle in dieser Art bewerteten Tests).

Zur Auswertung kommen hier bei den 20 zuvor mit reinem L-Dopa behandelten Patienten die Ergebnisse der Untersuchung II (nach Absetzen des reinen L-Dopa), bei den 10 nie zuvor mit L-Dopa behandelten Patienten die Ergebnisse der Untersuchung I (vor jeder L-Dopa-Therapie) als Ausgangswert, und die beiden Untersuchungen III (nach Erreichen der optimalen Dosis DC gebl. L-Dopas) als Maß für die Wirkung DC gebl. L-Dopas.

Die Ergebnisse sind im Einzelnen und im Mittel aus der Gesamttabelle 1 ersichtlich.

1.2 Bei den 20 zuvor mit reinem L-Dopa behandelten Patienten und im Vergleich zur Wirkung des reinen L-Dopa

Aus unter 1.1 besprochenen Gesamttabelle wurden die Ergebnisse dieser 20 Patienten herausgezogen und den Ergebnissen, die unter der Therapie mit reinem L-Dopa erzielt wurden, gegenübergestellt. Die Ergebnisse der Wirkung von reinem L-Dopa errechneten sich auch hier aus der Verminderung der benötigten Zeit bzw. der Schritte bzw. der Erhöhung der kp/cm^2 , ausgedrückt in Prozent. Ausgangswert waren die Ergebnisse der Untersuchung II, Maß für die Wirkung des reinen L-Dopa die Untersuchung I.

Die Ergebnisse sind im Einzelnen und im Mittel aus der Tabelle 2 für die Wirkung DC gebil. L-Dopa, aus der Tabelle 3 für die Wirkung reiner L-Dopa ersichtlich.

1.3. Bei den 10 nie zuvor mit L-Dopa behandelten Patienten und im Vergleich zur Gabe einer Versuchsdosis DC gebil. L-Dopa.

Aus der unter 1.1 besprochenen Gesamttabelle wurden die Ergebnisse dieser 10 Patienten herausgezogen und den Ergebnissen, die unter der Medikation einer einmaligen Versuchsdosis erzielt wurden, gegenübergestellt.

Die Ergebnisse der Mittel nach Gabe einer Versuchsdosis errechneten sich analog 1.1, 1.2.

Ausgangswert war die Untersuchung I, Maß für die Wirkung der Versuchsdosis die Untersuchung II.

Die Ergebnisse im Einzelnen und im Mittel sind aus der Tabelle 4a für die Wirkung DC gebil. L-Dopa, aus der Tabelle 4b für die Versuchsdosis ersichtlich.

2. Wirkung des DC gebil. L-Dopa auf das Respirationsvermögen

2.1. Bei allen 30 getesteten Patienten

Die an jeden Untersuchungstag geschriebenen Volumogramme wurden zunächst in mm ausgemessen und, weil sie auf genormtes Papier geschrieben waren, gemäß der Norm in Liter umgerechnet. Die ermittelten Liter für VK, sek-K und % VK wurden entsprechend ihrer Erhöhung nach Gabe der optimalen DC gebil. L-Dopa-Dosis in Prozent gegenüber dem Ausgangswert ausgedrückt, für AF, VT, AMV und ERV belassen.

Somit erscheinen in der Gesamttabelle 5 für die Atemgrößen VK, sek-K und % VK die Ergebnisse der **Verbesserung** der Atemleistung nach DC gebil. L-Dopa-Gabe gegenüber der Untersuchung vor Gabe von DC gebil. L-Dopa (= Ausgangswert) in Prozent, für die Atemgrößen AF, VT, AMV und ERV die tatsächlich ermittelten Werte, die Ergebnisse vor Gabe von DC gebil. L-Dopa in Klammern.

2.2 Bei den 20 zuvor mit reinem L-Dopa behandelten Patienten und im Vergleich zur Wirkung des reinen L-Dopa

Aufschlüsselung und Vorgehen erfolgten analog 1.2, die Berechnung der Ergebnisse entsprechend 2.1.

Aus der Tabelle 6 sind die Ergebnisse dieser 20 Patienten nach Gabe des DC gebl. L-Dopa ersichtlich, aus der Tabelle 7 die Ergebnisse der Untersuchung unter der Therapie noch mit reinem L-Dopa.

2.3 Bei den 10 nie zuvor mit L-Dopa behandelten Patienten und im Vergleich zur Gabe einer Versuchsdosis DC gebl. L-Dopa

Aufschlüsselung und Vorgehen erfolgten analog 1.3, die Berechnung der Ergebnisse entsprechend 2.1.

Aus der Tabelle 8a sind die Ergebnisse dieser 10 Patienten nach Gabe des DC gebl. L-Dopa ersichtlich, aus der Tabelle 8b die Ergebnisse nach Gabe einer Versuchsdosis DC gebl. L-Dopa.

3. Wirkung des DC gebl. L-Dopa auf den Tremor

3.1 - 3.3

Im folgenden wird auf die Aufschlüsselung im einzelnen verzichtet, da sie sich stets wiederholt.

Die an jedem Untersuchungstag geschriebenen Tremorkurven wurden hinsichtlich der Frequenz und der Amplitude untersucht. Aus der jeweiligen Gesamtkurve (mind. 30 Sek.) wurden 3 x 5 Sek ausgewählt, deren mittlere Frequenz ausgezählt und die mittlere Amplitude über die Ausmessung der Spitze-Spitze-Werte in mm gemäß der Eichung in mV umgerechnet.

In der Gesamttabelle 9 erscheinen die Ergebnisse aller 30 Patienten vor (in Klammern) und nach Gabe der optimalen DC gebl. L-Dopa-Dosis.

In der Tabelle 10, die gleichen der 20 zuvor mit reinem L-Dopa behandelten Patienten.

In der Tabelle 11 die Ergebnisse der 20, noch unter der Therapie mit reinem L-Dopa.

In der Tabelle 12a die Ergebnisse der 10 nie zuvor mit L-Dopa

behandelten Patienten nach Gabe der optimalen DC gebl. L-Dopa-Dosis.

In der Tabelle 12b die Ergebnisse der 10, nach Gabe einer Versuchsdosis DC gebl. L-Dopas.

4. Wirkung des DC gebl. L-Dopa auf die Schreibstörungen

4.1 - 4.3

Auch hier wird auf eine Aufschlüsselung in einzelnen verzichtet.

Die an jedem Testtag erhaltenen Schrift- und Zeichproben wurden nach den oben ausführlich besprochenen Kriterien beurteilt und mit den möglichen Ziffern 0 - 6 benotet. Wir führen hier nicht die einzelnen Noten auf, sondern nur die **interessierenden Mittelwerte** (mittlere Noten). Die Ergebnisse werden graphisch in den Abb. **7 + 9** dargestellt. Sie sind im Einzelnen aus der Gesamttabelle 13 a-e ersichtlich.

Tab. 13a : Ergebnisse aller 30 Patienten vor (in Klammern) und nach Gabe der optimalen DC gebl. L-Dopa-Dosis. (Abb. **7**)

Tab. 13b: Die gleichen Ergebnisse der 20 zuvor mit reinem L-Dopa behandelten Patienten. (Abb. **8**)

Tab. 13c: Ergebnisse dieser 20, nach unter der Therapie mit reinem L-Dopa. (Abb. **8**)

Tab. 13d: Ergebnisse der 10 nie zuvor mit L-Dopa behandelten Patienten nach Gabe der optimalen DC gebl. L-Dopa-Dosis. (Abb. **9**)

Tab. 13e: Ergebnisse dieser 10, nach Gabe einer Versuchsdosis DC gebl. L-Dopas. (Abb. **9**)

5. Wirkung des DC gebl. L-Dopa auf das Hirnstrombild

Eine Veränderung des Hirnstrombildes im Sinne einer Annäherung an die normale Grundfrequenz konnte in keinem Fall weder nach Gabe von DC gebl. L-Dopa noch unter der Therapie mit reinem L-Dopa festgestellt werden.

(Eine weitere Besprechung erfolgt in der Diskussion).

CABLES 1 - 13e

=====

Tab. 1

1)	A. W.	62 J.	14,2	54,2	0,0	- 16,6	- 15,7	29,6	77,7	66,6	50,0	0,0	11,7	18,1	7,6
2)	B. E.	58 J.	- 8,4	56,3	30,0	40,0	26,0	36,1	238,8	94,4	49,3	- 84,8	46,1	58,1	49,4
3)	B. A.	71 J.	70,0	67,9	26,5	37,5	26,1	32,6	23,4	6,0	48,3	- 4,5	14,2	0,0	50,0
4)	B. H.	78 J.	78,4	19,4	- 20,0	16,6	10,3	15,3	43,3	29,1	59,6	62,3	15,3	13,3	35,2
5)	D. H.	44 J.	0,0	11,1	33,3	42,8	33,3	24,1	2,4	41,9	47,5	41,1	33,3	7,6	28,5
6)	D. W.	72 J.	18,9	34,2	42,8	16,6	28,5	5,8	3,5	3,7	27,2	14,2	27,7	0,0	0,0
7)	F. H.	65 J.	60,7	52,9	42,8	16,6	26,4	51,0	53,3	20,0	39,0	58,2	28,0	16,6	44,8
8)	F. W.	67 J.	4,8	15,6	0,0	0,0	- 10,5	13,8	89,6	163,1	2,8	- 86,2	5,5	13,0	0,0
9)	H. E.	76 J.	- 2,0	- 6,2	0,0	- 25,0	15,6	23,0	15,0	- 2,4	+ 8,8	- 5,2	15,0	11,1	26,6
10)	H. M.	63 J.	32,6	72,3	0,0	33,3	11,5	47,8	42,8	78,0	23,3	67,3	52,7	- 15,0	43,4
11)	J. K.	72 J.	8,6	34,3	20,0	12,5	10,7	23,5	8,0	52,6	0,0	12,5	14,2	5,0	- 20,0
12)	K. R.	67 J.	89,1	62,5	20,0	33,3	18,0	28,5	47,0	12,7	55,0	39,1	35,4	30,7	96,1
13)	K. F.	63 J.	40,2	- 20,9	57,1	42,8	- 10,6	4,4	53,3	11,7	38,1	- 40,5	23,5	21,7	25,0
14)	K. A.	56 J.	37,7	52,2	50,0	37,5	- 17,7	- 22,0	19,0	35,7	95,0	82,1	6,6	- 12,5	0,0
15)	K. O.	74 J.	28,5	43,2	36,3	30,7	- 5,8	- 34,2	62,5	33,3	35,0	45,2	21,0	7,6	15,7
16)	K. M.	54 J.	54,6	40,0	33,3	20,0	29,8	12,5	46,6	47,3	6,6	61,7	5,0	14,2	22,0
17)	K. M.	78 J.	0,0	0,0	44,4	33,3	44,1	37,3	50,0	14,2	77,0	69,3	35,1	10,8	34,0
18)	N. H.	59 J.	- 122,2	9,6	25,0	25,0	13,8	3,8	5,2	- 5,2	30,2	76,1	20,0	5,2	0,0
19)	P. E.	57 J.	10,7	- 18,5	35,7	25,0	- 122,8	25,0	29,0	95,0	19,0	0,0	48,3	0,0	97,5
20)	P. G.	49 J.	26,6	48,2	41,6	41,6	19,0	- 5,0	26,7	52,7	40,0	51,3	23,0	- 5,0	22,2
21)	P. G.	67 J.	95,0	38,4	37,5	37,5	35,5	37,5	47,0	0,0	29,7	94,5	36,3	31,0	36,3
22)	R. H.	65 J.	0,0	89,1	97,5	57,1	77,5	83,1	30,7	46,1	0,0	92,5	97,0	95,3	70,9
23)	R. W.	72 J.	75,1	38,6	20,0	10,0	5,2	- 18,5	- 18,3	41,1	- 223,3	30,7	6,2	8,3	15,7
24)	S. K.	77 J.	14,4	- 9,5	33,3	0,0	16,0	- 8,3	- 8,6	50,0	32,3	+ 4,5	0,0	0,0	91,3
25)	S. W.	75 J.	- 19,4	91,8	0,0	20,0	2,8	8,5	7,4	26,3	50,0	43,9	9,0	17,6	0,0
26)	S. W.	63 J.	23,8	0,0	42,8	- 20,0	7,6	8,3	- 9,8	23,6	- 34,0	58,0	16,6	5,5	10,0
27)	S. W.	73 J.	35,5	- 100,0	10,0	16,6	- 17,8	28,8	10,5	0,0	- 63,1	- 31,2	26,6	14,2	27,7
28)	U. E.	49 J.	58,5	35,7	16,6	- 20,0	13,9	42,5	4,1	56,2	56,8	48,4	21,1	18,5	42,3
29)	V. P.	60 J.	0,0	0,0	25,0	37,5	0,0	32,3	71,4	0,0	12,0	17,2	23,5	8,3	46,8
30)	W. M.	66 J.	86,3	0,0	16,6	21,4	18,6	91,0	10,0	0,0	60,7	0,0	20,0	0,0	68,5
	Mittelwert		27,07		23,58		15,77		36,26		24,27		24,59	13,30	32,81
	Standardabweichung		40,51		21,67		30,09		41,92		51,34		19,00	20,76	29,74
	N	=	52		53		59		56		55		29	25	25
	x ₁	=	9		5		12		5		9		0	3	1
	x _r	=	43		48		47		51		46		29	22	24
	2a=0,05 x ₁ -x _r	=	18 · 34		18 · 35		21 · 38		20 · 36		19 · 36		8 · 21	7 · 18	7 · 18
	2a=0,01 x ₁ -x _r	=	16 · 36		16 · 37		19 · 40		17 · 39		17 · 38		7 · 22	5 · 20	5 · 20
	2a=0,05	=	+		+		+		+		+		+	+	+
	2a=0,01	=	+		+		+		+		+		+	+	+

Verminderung der benötigten Zeit nach Gabe von Ro-8 (Erhaltungsdosis)

	Name	Alter	Wasserspritzflasche		Trinken		Streichhölzer		Vigorimetrie		3 x Knöpfen		Gekprobe	Schritte	Aufstehen u. Hinsetzen
			re.	li.	re.	li.	re.	li.	re.	li.	re.	li.			
1)	A. W.	62 J.	14,2	54,2	0,0	- 16,6	- 15,7	29,6	77,7	66,6	50,0	0,0	11,7	18,1	7,6
2)	B. E.	58 J.	56,3	- 8,4	30,0	40,0	26,0	35,1	238,8	94,4	49,3	- 84,8	46,1	58,1	46,4
3)	B. A.	71 J.	70,0	67,9	28,5	37,5	26,1	32,6	23,4	6,0	48,3	- 4,5	14,2	0,0	50,0
4)	D. H.	44 J.	0,0	11,1	33,3	42,8	33,3	24,1	2,4	41,9	47,5	41,1	33,3	7,6	28,5
5)	D. W.	72 J.	18,9	34,2	14,2	16,6	28,5	5,8	3,5	3,7	27,2	14,2	27,7	0,0	0,0
6)	F. W.	67 J.	4,8	15,6	0,0	0,0	- 10,5	13,8	89,6	163,1	2,8	- 86,2	5,5	13,0	0,0
7)	H. E.	76 J.	- 2,0	- 6,2	0,0	- 25,0	15,6	23,0	15,0	- 2,4	8,3	- 5,2	15,0	11,1	26,6
8)	H. M.	63 J.	32,6	72,3	0,0	33,3	11,5	47,8	42,8	78,0	23,3	67,3	52,7	- 15,0	43,4
9)	J. K.	72 J.	8,6	34,3	20,0	12,5	10,7	23,5	8,0	52,6	0,0	12,5	14,2	5,0	- 20,0
10)	K. R.	67 J.	89,1	62,5	20,0	33,3	18,0	28,5	47,0	12,7	55,0	38,1	35,4	30,7	96,1
11)	K. F.	63 J.	40,2	- 20,9	57,1	42,8	- 10,6	4,4	53,3	11,7	38,1	- 40,5	23,5	21,7	25,0
12)	K. O.	74 J.	28,5	43,2	36,3	30,7	- 5,8	- 34,2	62,5	33,3	35,0	45,2	21,0	7,6	15,7
13)	N. H.	59 J.	- 122,2	9,6	25,0	25,0	13,8	3,8	5,2	- 5,2	30,2	76,1	20,0	5,2	0,0
14)	P. E.	57 J.	10,7	- 18,5	35,7	25,0	- 122,9	25,0	29,0	95,0	19,0	0,0	48,3	0,0	97,5
15)	R. W.	72 J.	75,1	38,6	20,0	10,0	5,2	- 18,5	- 18,3	41,1	- 223,3	30,7	6,2	8,3	15,7
16)	S. W.	75 J.	- 19,4	91,8	0,0	20,0	2,8	8,5	7,4	26,3	50,0	43,9	9,0	17,6	0,0
17)	S. W.	63 J.	23,8	0,0	42,8	- 20,0	7,6	8,3	- 9,8	23,6	- 34,0	58,0	16,6	5,5	10,0
18)	S. W.	73 J.	35,5	- 100,0	10,0	16,6	- 17,8	28,8	10,5	0,0	- 63,1	- 48,2	26,6	14,2	27,7
19)	U. E.	49 J.	58,5	35,7	16,6	- 20,0	13,9	42,5	4,1	56,2	56,8	31,4	21,1	18,5	42,3
20)	V. P.	60 J.	0,0	0,0	25,0	37,5	0,0	32,3	71,4	0,0	12,0	17,2	23,5	8,3	46,8

Tab. 2

Mittelwert	21,16	18,91	9,86	39,07	10,99	23,58	11,77	27,96
Standardabweichung	44,43	19,36	28,07	49,45	54,53	13,63	14,59	30,41
N	= 36	35	39	38	37	20	17	16
x ₁	= 8	4	8	4	9	0	1	1
x _r	= 26	31	31	34	28	20	16	15
2a = 0,05								
x ₁ - x _r	= 11 - 25	11 - 24	12 - 27	12 - 26	12 - 25	5 - 15	4 - 13	3 - 13
Signifikanz	= +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +

Tab. 3

Name	Alter	Wasserspritzflasche		Trinken		Streichhölzer		Vorgipmetrie		3 x Knöpfen		Gehprobe	Schritte	Aufsteigen u. Hinsetzen
		re.	li.	re.	li.	re.	li.	re.	li.	re.	li.			
1) A. W.	62 J.	- 51,4	14,2	- 66,6	- 41,6	- 10,5	25,9	66,6	22,2	40,0	0,0	11,7	13,6	15,3
2) B. E.	58 J.	- 8,1	- 8,4	10,0	20,2	8,0	16,2	38,8	33,3	42,4	- 18,1	46,1	51,1	35,7
3) B. A.	71 J.	50,8	4,6	28,5	37,5	7,1	20,4	- 14,8	- 58,0	32,2	- 40,9	0,0	- 16,6	40,6
4) D. H.	44 J.	- 56,2	- 11,1	0,0	14,2	13,3	17,2	- 12,1	- 6,4	42,5	11,7	11,1	7,6	10,0
5) D. W.	72 J.	- 5,4	- 22,8	28,5	16,6	28,5	8,8	- 32,1	18,5	3,0	0,0	22,2	27,7	15,3
6) F. W.	67 J.	- 12,9	- 66,2	0,0	- 16,6	0,0	8,3	6,8	15,7	31,4	- 13,7	- 5,5	4,3	21,7
7) H. E.	76 J.	- 6,2	18,7	10,0	- 12,5	- 25,0	- 7,6	- 15,0	- 17,0	- 41,6	- 10,5	0,0	3,7	13,3
8) H. M.	63 J.	34,6	69,7	0,0	33,3	25,0	56,5	39,9	70,0	21,6	73,4	58,3	- 15,0	47,8
9) J. K.	72 J.	20,0	25,0	20,0	12,5	14,2	12,9	12,0	26,3	7,1	25,0	28,5	10,0	- 10,0
10) K. R.	67 J.	89,3	66,6	30,0	33,3	- 39,3	- 48,9	52,9	- 18,8	0,0	0,0	16,1	30,7	95,8
11) K. F.	63 J.	55,5	37,2	42,8	28,5	31,9	35,5	46,6	35,2	- 5,4	8,1	23,5	17,3	25,0
12) K. O.	74 J.	- 240,2	- 88,6	9,0	- 7,6	- 2,9	- 57,1	- 12,5	- 55,5	- 46,6	9,4	- 10,5	- 3,8	10,5
13) N. H.	59 J.	- 58,3	- 16,1	0,0	0,0	13,8	- 46,1	- 10,5	0,0	- 2,3	56,1	13,3	5,2	- 8,3
14) P. E.	57 J.	- 91,6	- 125,9	14,2	0,0	- 4,1	21,5	67,7	29,9	32,6	0,0	- 96,7	- 20,8	0,0
15) R. W.	72 J.	0,0	1,3	0,0	0,0	26,3	25,9	- 12,2	17,6	- 66,6	51,6	- 43,7	- 20,8	- 15,7
16) S. W.	75 J.	- 22,2	89,1	0,0	0,0	8,5	8,5	7,4	- 47,3	28,2	- 46,3	0,0	35,2	- 7,6
17) S. W.	63 J.	- 52,3	- 29,1	57,1	40,0	19,2	4,1	28,5	25,0	10,6	29,0	8,3	0,0	0,0
18) S. W.	73 J.	51,1	- 11,4	0,0	33,3	- 3,5	33,3	0,0	- 5,8	15,7	- 124,1	23,3	14,2	16,6
19) U. E.	49 J.	- 6,3	14,2	0,0	- 20,0	- 76,4	25,9	4,1	21,8	37,9	22,8	- 36,8	- 11,1	- 15,3
20) V. P.	60 J.	0,0	0,0	- 50,0	- 25,0	- 71,6	12,3	- 14,2	- 14,2	- 71,2	- 65,5	32,3	16,6	38,2
Mittelwert		- 8,70		6,99		3,40		8,51		1,98		5,07	7,45	14,41
Standardabweichung		60,70		25,27		29,73		31,38		39,96		34,00	19,37	27,64
N		= 37		30		39		38		35		17	19	18
x ₁		= 21		8		12		16		13		5	6	6
x _r		= 16		22		27		22		22		12	13	12
2a - 0,05 x ₁ - x _r		= 12 25		9 21		12 27		12 26		11 24		4 13	4 15	4 14
Signifikanz				+		+						-	-	-

Tab. 5

Änderung der Atemwerte nach Gabe von Ro-8 (Erhaltungsdosis)

Änderung in % der einzelnen Atemvolumina					Werte in Litern mit Ro-8, in Klammern ohne Ro-8			
Name	Alter	VK	Sek-K	% VK	AF	VT	AMV	ERV
1) A. W.	62 J.	4,9	- 1,7	- 6,0	23 (20)	0,69 (1,03)	15,90 (20,60)	0,95 (0,83)
2) B. E.	58 J.	1,5	10,1	8,3	25 (28)	0,49 (0,39)	12,25 (10,90)	0,62 (0,79)
3) B. A.	71 J.	1,9	- 1,7	- 3,6	16 (16)	0,39 (0,46)	6,24 (7,35)	0,52 (0,33)
4) B. H.	78 J.	45,9	91,8	31,7	24 (29)	0,60 (0,43)	14,40 (12,47)	0,56 (0,23)
5) D. H.	44 J.	68,0	33,3	- 20,6	23 (18)	0,60 (0,43)	13,80 (21,16)	1,95 (0,72)
6) D. W.	72 J.	- 2,0	22,0	24,3	12 (11)	0,85 (0,69)	10,20 (11,90)	0,13 (0,46)
7) F. H.	65 J.	103,1	140,0	17,5	13 (16)	0,85 (0,36)	11,05 (5,77)	0,13 (0,39)
8) F. W.	67 J.	12,2	6,9	- 3,4	17 (19)	0,62 (0,65)	10,53 (12,38)	0,56 (0,29)
9) H. E.	76 J.	1,7	9,1	7,6	21 (20)	0,65 (0,49)	13,65 (9,80)	0,13 (0,16)
10) H. M.	63 J.	- 3,8	13,6	18,8	22 (24)	0,53 (0,79)	11,60 (18,90)	0,70 (0,66)
11) J. K.	72 J.	31,2	44,5	9,8	18 (23)	0,69 (0,56)	12,42 (12,80)	0,95 (0,72)
12) K. R.	67 J.	17,4	11,4	- 5,4	15 (14)	0,72 (0,52)	10,80 (7,28)	1,09 (1,09)
13) K. F.	63 J.	- 6,5	33,5	44,2	20 (19)	0,69 (0,79)	13,80 (15,01)	1,22 (1,38)
14) K. A.	56 J.	- 4,0	20,0	25,8	17 (16)	0,93 (0,83)	15,80 (13,30)	1,49 (1,39)
15) K. O.	74 J.	61,2	47,3	- 8,4	17 (15)	0,70 (0,50)	11,90 (7,50)	0,33 (0,33)
16) K. M.	54 J.	- 23,0	53,9	102,7	19 (21)	0,82 (0,46)	15,58 (9,60)	0,66 (1,82)
17) K. M.	78 J.	- 6,3	- 25,2	- 20,2	12 (9)	0,69 (0,83)	8,28 (7,50)	0,56 (0,53)
18) N. H.	59 J.	19,6	60,5	32,7	15 (19)	0,33 (0,36)	4,96 (6,89)	0,23 (0,26)
19) P. E.	57 J.	- 11,6	0,0	12,6	29 (15)	0,42 (0,56)	12,30 (8,41)	0,79 (0,89)
20) P. G.	49 J.	8,4	- 4,4	- 12,6	20 (22)	0,89 (0,65)	17,80 (14,30)	0,49 (1,06)
21) P. G.	67 J.	25,6	23,7	- 2,5	23 (26)	0,99 (0,65)	22,68 (16,90)	1,29 (1,19)
22) R. H.	65 J.	87,5	114,1	16,1	21 (14)	0,49 (0,59)	10,29 (8,26)	0,86 (0,29)
23) R. W.	72 J.	- 5,5	- 12,1	1,2	29 (30)	0,52 (0,66)	15,10 (19,80)	0,42 (0,59)
24) S. K.	77 J.	91,6	12,1	- 46,2	25 (17)	0,72 (0,52)	17,52 (8,84)	0,69 (0,33)
25) S. W.	75 J.	4,6	0,0	- 5,9	20 (21)	0,42 (0,33)	8,40 (6,93)	0,56 (0,95)
26) S. W.	63 J.	- 3,7	- 4,6	0,0	20 (22)	0,69 (0,76)	13,80 (16,70)	0,59 (0,82)
27) S. W.	73 J.	- 6,4	12,7	13,6	17 (16)	0,69 (0,46)	11,71 (7,36)	0,86 (0,76)
28) U. E.	49 J.	103,3	103,0	0,0	22 (15)	0,52 (0,33)	11,43 (4,95)	0,65 (0,33)
29) V. P.	60 J.	- 25,0	- 51,5	- 34,7	17 (18)	0,49 (0,46)	8,34 (8,28)	0,36 (0,86)
30) W. M.	66 J.	39,2	108,1	50,0	10 (14)	0,46 (0,36)	9,20 (5,04)	0,69 (0,46)
Mittelwert		21,06	29,01	8,24	19,4 (18,9)	0,63 (0,56)	12,39 (11,22)	0,70 (0,69)
Standardabweichung		37,21	44,28	27,73	4,72 (5,08)	0,16 (0,17)	3,64 (4,80)	0,40 (0,40)
$n_1 + n_2 - 2$		=			58	58	58	58
t - Test		=			0,3951	1,6509	1,0644	0,0971
p <		=			0,35	0,05	0,15	0,475
Signifikanz		=			-	+	-	-
N		=	30	28				
Wilcoxon			122 - 343	55 - 351				
$2 \alpha = 0,01$			235 - 354	256 - 353				
Signifikanz			+	+				

Tab. 6

Änderung der Atemvolumina nach Gabe von Ro-8 (Erhaltungsdosis)

Änderung in % der einzelnen Atemvolumina					Werte in Litern mit Ro-8, in Klammern ohne L-Dopa Therapie			
Name	Alter	VK	Sek-K	% VK	AF	VT	AMV	ERV
1) A. W.	62 J.	4,9	- 1,7	- 6,0	23 (20)	0,69 (1,03)	15,90 (20,60)	0,95 (0,83)
2) B. E.	58 J.	1,5	10,1	8,3	25 (28)	0,49 (0,39)	12,25 (10,90)	0,62 (0,79)
3) B. A.	71 J.	1,9	- 1,7	- 3,6	16 (16)	0,39 (0,46)	6,24 (7,35)	0,52 (0,33)
4) D. H.	44 J.	68,0	33,3	- 20,6	23 (18)	0,60 (0,43)	13,80 (21,16)	1,95 (0,72)
5) D. W.	72 J.	- 2,0	22,0	24,3	12 (11)	0,85 (0,69)	10,20 (11,90)	0,13 (0,46)
6) F. W.	67 J.	12,2	6,9	- 3,4	17 (19)	0,62 (0,65)	10,53 (12,38)	0,56 (0,29)
7) H. E.	76 J.	1,7	9,1	7,6	21 (20)	0,65 (0,49)	13,65 (9,80)	0,13 (0,16)
8) H. M.	63 J.	- 3,8	13,6	18,8	22 (24)	0,53 (0,79)	11,60 (18,90)	0,70 (0,66)
9) J. K.	72 J.	31,2	44,5	9,8	18 (23)	0,69 (0,56)	12,42 (12,80)	0,95 (0,72)
10) K. R.	67 J.	17,4	11,4	- 5,4	15 (14)	0,72 (0,52)	10,80 (7,28)	1,09 (1,09)
11) K. F.	63 J.	- 6,5	33,5	44,2	20 (19)	0,69 (0,79)	13,80 (15,01)	1,22 (1,38)
12) K. O.	74 J.	61,2	47,3	- 8,4	17 (15)	0,70 (0,50)	11,90 (7,50)	0,33 (0,33)
13) N. H.	59 J.	19,6	60,5	32,7	15 (19)	0,33 (0,36)	4,96 (6,89)	0,23 (0,26)
14) P. E.	57 J.	- 11,6	0,0	12,6	29 (15)	0,42 (0,56)	12,30 (8,41)	0,79 (0,89)
15) R. W.	72 J.	- 5,5	- 12,1	1,2	29 (30)	0,52 (0,66)	15,10 (19,80)	0,42 (0,59)
16) S. W.	75 J.	4,6	0,0	- 5,9	20 (21)	0,42 (0,33)	8,40 (6,93)	0,56 (0,95)
17) S. W.	63 J.	- 3,7	- 4,6	0,0	20 (22)	0,69 (0,76)	13,80 (16,70)	0,59 (0,82)
18) S. W.	73 J.	- 6,4	12,7	13,6	17 (16)	0,69 (0,46)	11,71 (7,36)	0,86 (0,76)
19) U. E.	49 J.	103,3	103,0	0,0	22 (15)	0,52 (0,33)	11,43 (4,95)	0,65 (0,33)
20) V. P.	60 J.	- 25,0	- 51,5	- 34,7	17 (18)	0,49 (0,46)	8,34 (8,28)	0,36 (0,86)
Mittelwert		13,15	16,81	4,25	19,9 (19,15)	0,58 (0,56)	11,45 (10,85)	0,68 (0,63)
Standardabweichung		31,07	31,69	17,76	4,49 (4,67)	0,13 (0,18)	2,79 (4,84)	0,42 (0,32)
$n_1 + n_2 - 2$	=				38	38	38	38
t - Test	=				0,5177	0,4089	0,4803	0,4244
p <	=				0,35	0,35	0,35	0,35
Signifikanz	=				+	-	-	-
N	=	20	18					
Wilcoxon	=	73 - 137	20 - 151					
$2\alpha = 0,01$	=	93 - 159	98 - 149					
Signifikanz	=	+	+					

Tab. 7

Änderung in % der einzelnen Atemvolumina					Werte in Litern mit reiner L-Dopa Therapie In Klammern die Werte ohne L-Dopa Therapie				
Name	Alter	VK	Sek-K	% VK	AF	VT	AMV	ERV	
1) A. W.	62 J.	6,3	-14,2	-19,5	14 (20)	0,99 (1,03)	13,80 (20,60)	1,48 (0,83)	
2) B. E.	58 J.	-36,4	-35,5	1,3	23 (28)	0,56 (0,39)	12,90 (10,90)	0,39 (0,79)	
3) B. A.	71 J.	13,2	14,2	0,0	12 (16)	0,53 (0,46)	6,30 (7,35)	0,73 (0,33)	
4) D. H.	44 J.	9,7	3,3	-6,1	23 (18)	0,92 (0,43)	21,16 (7,74)	0,72 (0,43)	
5) D. W.	72 J.	43,4	40,6	-2,4	9 (11)	1,32 (0,69)	11,90 (7,59)	0,46 (0,30)	
6) F. W.	67 J.	-44,7	-41,0	6,8	17 (19)	0,52 (0,65)	8,84 (12,38)	0,13 (0,29)	
7) H. E.	76 J.	0,0	5,5	6,1	19 (20)	0,65 (0,49)	12,40 (9,80)	0,13 (0,16)	
8) H. M.	63 J.	-27,8	11,5	54,7	26 (24)	0,30 (0,79)	7,80 (18,90)	0,56 (0,66)	
9) J. K.	72 J.	9,9	34,3	21,3	18 (23)	0,60 (0,56)	10,80 (12,80)	0,80 (0,72)	
10) K. R.	67 J.	3,5	14,4	9,4	16 (14)	0,82 (0,52)	13,12 (7,28)	1,32 (1,09)	
11) K. F.	63 J.	-25,0	-14,5	13,4	19 (19)	0,56 (0,79)	10,64 (15,01)	0,72 (1,38)	
12) K. O.	74 J.	-23,2	-26,3	-3,3	24 (15)	0,20 (0,50)	4,80 (7,50)	0,10 (0,33)	
13) N. H.	59 J.	19,6	47,3	22,4	17 (19)	0,33 (0,36)	5,61 (6,89)	0,26 (0,26)	
14) P. E.	57 J.	-19,9	-29,6	-12,6	19 (15)	0,52 (0,56)	9,88 (8,41)	0,56 (0,89)	
15) R. W.	72 J.	-1,5	-13,5	-4,9	30 (30)	0,56 (0,66)	16,80 (19,80)	0,46 (0,59)	
16) S. W.	75 J.	46,7	23,2	-16,4	23 (21)	0,59 (0,33)	13,59 (6,93)	1,22 (0,95)	
17) S. W.	63 J.	-19,8	-20,0	0,0	24 (22)	0,49 (0,76)	11,75 (16,70)	0,69 (0,82)	
18) S. W.	73 J.	-7,7	-8,8	-6,8	18 (16)	0,49 (0,46)	8,91 (7,36)	0,65 (0,76)	
19) U. E.	49 J.	33,7	-4,6	-21,9	17 (15)	0,23 (0,33)	3,91 (4,95)	0,46 (0,33)	
20) V. P.	60 J.	-19,6	-2,1	22,2	20 (18)	1,22 (0,46)	24,40 (8,28)	0,23 (0,86)	
Mittelwert	-	1,98	-0,79	3,18	19,4 (19,15)	0,62 (0,56)	11,46 (10,85)	0,60 (0,63)	
Standardabweichung	-	25,56	24,89	17,77	4,93 (4,67)	0,29 (0,18)	5,12 (4,84)	0,38 (0,32)	
$n_1 + n_2 - 2$	=				38	38	38	38	
t-Test	=				-0,0658	0,7884	0,3872	-0,2705	
p <	=				---	0,25	0,30	---	
Signifikanz	=				-	-	-	-	
N	=	19	20						
Wilcoxon	=	81 · 107	97 · 112						
2 α = 0,01	=	68 · 132	82 · 149						
Signifikanz	=	-	-						

Tab. 8

a Änderung der Atemvolumina nach Gabe von Ro-8 (Versuchsdosis)

Änderung in % der einzelnen Atemvolumina					Werte in Litern mit Ro-8, in Klammern ohne Ro-8 Therapie			
Name	Alter	VK	Sek-K	% VK	AF	VT	AMV	ERV
1) B. H.	78 J.	28,9	50,0	14,6	31 (29)	0,56 (0,43)	17,40 (12,47)	0,33 (0,23)
2) F. H.	65 J.	55,8	55,7	0,0	12 (16)	0,56 (0,36)	6,72 (5,77)	0,29 (0,39)
3) K. A.	56 J.	0,0	19,3	18,9	14 (16)	0,90 (0,83)	12,60 (13,30)	1,49 (1,39)
4) K. M.	54 J.	34,2	30,2	100,0	21 (21)	0,62 (0,46)	13,02 (9,60)	0,62 (1,82)
5) K. M.	78 J.	- 30,8	- 28,5	4,3	10 (9)	0,49 (0,83)	4,90 (7,50)	0,46 (0,53)
6) P. G.	49 J.	6,5	- 6,5	- 65,2	20 (22)	0,76 (0,65)	15,20 (14,30)	0,76 (1,06)
7) P. G.	67 J.	- 14,1	7,7	24,3	27 (26)	0,76 (0,65)	20,50 (16,90)	0,79 (1,19)
8) R. H.	65 J.	29,6	30,3	1,4	19 (14)	0,43 (0,59)	8,17 (8,26)	0,49 (0,29)
9) S. K.	77 J.	44,5	32,1	- 15,0	27 (17)	0,56 (0,52)	15,12 (8,84)	0,26 (0,33)
10) W. M.	66 J.	9,6	116,3	100,0	15 (14)	0,42 (0,36)	6,30 (5,04)	0,49 (0,46)
Mittelwert		9,58	30,66	18,33	19,60 (18,4)	0,60 (0,56)	10,79 (10,19)	0,59 (0,76)
Standardabweichung		30,43	39,26	49,77	7,02 (6,05)	0,15 (0,17)	6,26 (3,88)	0,36 (0,55)
$n_1 + n_2 - 2$	=				18	18	18	18
t - Test	=				0,4094	0,5602	0,2576	- 0,8180
p <	=				0,35	0,30	0,40	----
Signifikanz	=				--	--	--	--
N	= 9	10						
Wilcoxon	= 16 - 29	5 - 50						
2 = 0,01								
Signifikanz	= +	+						

b Änderung der Atemvolumina nach Gabe von Ro-8 (Erhaltungsdosis)

1) B. H.	78 J.	45,9	91,8	31,7	24 (29)	0,60 (0,43)	14,40 (12,47)	0,56 (0,23)
2) F. H.	65 J.	103,1	140,0	17,5	13 (16)	0,85 (0,36)	11,05 (5,77)	0,13 (0,39)
3) K. A.	56 J.	- 4,0	20,0	25,8	17 (16)	0,93 (0,83)	15,80 (13,30)	1,49 (1,39)
4) K. M.	54 J.	- 23,0	53,9	102,7	19 (21)	0,82 (0,46)	15,58 (9,60)	0,66 (1,82)
5) K. M.	78 J.	- 6,3	- 25,2	- 20,2	12 (9)	0,69 (0,83)	8,28 (7,50)	0,56 (0,53)
6) P. G.	49 J.	8,4	- 4,4	- 12,6	20 (22)	0,89 (0,65)	17,80 (14,30)	0,49 (1,06)
7) P. G.	67 J.	25,6	23,7	- 2,5	23 (26)	0,99 (0,65)	22,68 (16,90)	1,29 (1,19)
8) R. H.	65 J.	87,5	114,1	16,1	21 (14)	0,49 (0,59)	10,29 (8,26)	0,86 (0,29)
9) S. K.	77 J.	91,6	12,1	- 46,2	25 (17)	0,72 (0,52)	17,52 (8,84)	0,69 (0,33)
10) W. M.	66 J.	39,2	108,1	50,0	10 (14)	0,46 (0,36)	9,20 (5,04)	0,69 (0,46)
Mittelwert		36,80	53,41	16,23	18,4 (18,4)	0,60 (0,56)	14,26 (10,19)	0,74 (0,76)
Standardabweichung		44,83	56,64	41,30	5,25 (6,05)	0,18 (0,17)	4,54 (3,88)	0,39 (0,55)
$n_1 + n_2 - 2$	=				18	18	18	18
t - Test	=				0,0000	0,5121	2,1551	- 0,0938
p <	=				----	0,35	0,025	----
Signifikanz	=				--	--	+	--
N	= 10	10						
Wilcoxon	= 7 - 48	6 - 49						
2 α = 0,01								
Signifikanz	= +	+						

Tab. 9

Tremor-Auswertung

Null gegen Ro-8 (Gesamt)

Name	mV _E (mm)	Frequenz	Amplitude
1) Albrecht	re: 2,2 li: 2,2	19 (24) 34 (28)	0,64 (0,50) 12,60 (12,40)
2) Bagniewski	re 2,2 li 2,2	39 (30) 38 (22)	1,55 (1,09) 1,35 (0,91)
3) Bormann	re 2,2 li 2,2	32 (27) 30 (23)	3,04 (0,95) 3,64 (3,77)
4) Burmeister	re 2,2 li 2,2	37 (37) 38 (36)	0,46 (1,86) 0,32 (0,77)
5) Degenkolbe	re 3,0 li 3,0	44 (43) 41 (42)	0,63 (0,43) 0,67 (0,63)
6) Donner	re 3,0 li 3,0	32 (21) 35 (34)	0,60 (1,43) 0,33 (0,57)
7) Finger	re 3,0 li 3,0	37 (33) 36 (36)	0,83 (1,03) 1,07 (1,03)
8) Friedling	re 2,2 li 2,2	43 (37) 37 (35)	1,00 (0,41) 0,73 (1,45)
9) Hanky	re 12,0 li 2,2	n.a. (20) 28 (26)	0,01 (0,29) 0,86 (0,73)
10) Hohmann	re 2,2 li 2,2	37 (32) 36 (34)	0,27 (2,82) 0,77 (0,77)
11) Dr. Jakob	re 3,0 li 3,0	58 (46) 47 (47)	0,17 (0,47) 0,40 (0,63)
12) Kießling	re 2,2 li 2,2	52 (43) 48 (42)	0,23 (1,00) 0,27 (1,04)
13) Kittlaus	re 3,0 li 3,0	50 (50) 52 (58)	0,63 (0,80) 0,50 (0,97)
14) Kleinholdermann	re 1,2 li 1,2	41 (44) 25 (25)	2,00 (1,42) 18,00 (7,50)
15) Koenig	re 6,0 li 2,2	42 (33) 59 (45)	0,37 (1,68) 0,30 (8,45)
16) Kolling	re 2,0 li 2,0	27 (26) 25 (40)	3,50 (13,35) 6,05 (10,25)
17) Kroll	re 3,0 li 3,0	35 (33) 38 (32)	0,93 (1,77) 1,56 (2,96)
18) Nitschke	re 3,0 li 3,0	43 (38) 41 (43)	0,97 (0,36) 0,47 (0,40)
19) Paepke	re 2,2 li 2,2	44 (48) 42 (40)	0,41 (0,45) 0,67 (0,50)
20) Pilawski	re 2,2 li 2,2	46 (46) 47 (47)	0,67 (0,41) 0,82 (0,27)
21) Pinnow	re 2,2 li 2,2	37 (36) 40 (36)	0,73 (1,50) 0,95 (2,72)
22) Rose	re 1,5 li 1,5	37 (32) 35 (27)	1,53 (11,75) 4,47 (4,73)
23) Ruf	re 2,2 li 2,2	34 (35) n.a. (39)	0,50 (1,54) 0,05 (0,50)
24) Schneider	re 3,0 li 3,0	50 (37) 46 (44)	0,20 (0,47) 0,23 (0,27)
25) Schnellenbach	re 3,0 li 3,0	53 (50) 52 (47)	0,50 (0,37) 0,27 (0,27)
26) Schrey	re 3,0 li 3,0	46 (43) 59 (50)	0,30 (0,47) 0,53 (0,27)
27) Sommerfeld	re 3,0 li 3,0	42 (39) 40 (39)	1,07 (1,07) 1,64 (0,73)
28) Ugrinski	re 3,0 li 3,0	43 (41) 47 (56)	0,27 (0,50) 0,23 (0,23)
29) Veith	re 3,0 li 3,0	35 (33) 39 (36)	1,13 (2,13) 0,90 (0,83)
30) Wittke	re 1,5 li 1,5	37 (38) 30 (30)	1,20 (1,47) 3,53 (9,33)
Mittelwert		40 (37)	1,50 (2,16)
Standardabweichung			2,86 (3,22)
n ₁ + n ₂ - 2	=		58
t Test	=		1,7820
p	=		0,05
Signifikanz	=		+

Tab. 10

Tremor-AuswertungPat. mit Umstellung von L-Dopa auf Ro-8

	Name	mV _E (mm)	Frequenz	Amplitude
1)	Albrecht	re: 2,2 li: 2,2	19 (24) 34 (28)	0,64 (0,50) 12,60 (12,40)
2)	Bagniewski	re: 2,2 li: 2,2	39 (30) 38 (22)	1,55 (1,09) 1,35 (0,91)
3)	Bormann	re: 2,2 li: 2,2	32 (27) 30 (23)	3,04 (0,95) 3,64 (,377)
4)	Degenkolbe	re: 3,0 li: 3,0	44 (43) 41 (42)	0,63 (0,43) 0,67 (0,63)
5)	Donner	re: 3,0 li: 3,0	32 (21) 35 (34)	0,60 (1,43) 0,33 (0,57)
6)	Friedling	re: 2,2 li: 2,2	43 (37) 37 (35)	1,00 (0,41) 0,73 (1,45)
7)	Hanky	re: 12,0 li: 2,2	n.a. (20) 28 (26)	0,01 (0,29) 0,86 (0,73)
8)	Hohmann	re: 2,2 li: 2,2	37 (32) 36 (34)	0,27 (2,82) 0,77 (0,77)
9)	Dr. Jakob	re: 3,0 li: 3,0	58 (46) 47 (47)	0,17 (0,47) 0,40 (0,63)
10)	Kießling	re: 2,2 li: 2,2	52 (43) 48 (42)	0,23 (1,00) 0,27 (1,04)
11)	Kittlaus	re: 3,0 li: 3,0	50 (50) 52 (58)	0,63 (0,80) 0,50 (0,97)
12)	Koenig	re: 6,0 li: 2,2	42 (33) 59 (45)	0,37 (1,68) 0,30 (8,45)
13)	Nitschke	re: 3,0 li: 3,0	43 (38) 41 (43)	0,97 (0,36) 0,47 (0,40)
14)	Paepke	re: 2,2 li: 2,2	44 (48) 42 (40)	0,41 (0,45) 0,67 (0,50)
15)	Ruf	re: 2,2 li: 2,2	34 (35) n.a. (39)	0,50 (1,54) 0,05 (0,50)
16)	Schnellenbach	re: 3,0 li: 3,0	53 (50) 52 (47)	0,50 (0,37) 0,27 (0,27)
17)	Schrey	re: 3,0 li: 3,0	46 (43) 59 (50)	0,30 (0,47) 0,53 (0,27)
18)	Sommerfeld	re: 3,0 li: 3,0	42 (39) 40 (39)	1,07 (1,07) 1,64 (0,73)
19)	Ugrinski	re: 3,0 li: 3,0	43 (41) 47 (56)	0,27 (0,50) 0,23 (0,23)
20)	Veith	re: 3,0 li: 3,0	35 (33) 39 (36)	1,13 (2,13) 0,90 (0,83)
	Mittelwert		42 (38)	1,03 (1,37)
	Standardabweichung			2,00 (2,26)
	$n_1 + n_2 - 2$	=	38	38
	t - Test	=	0,8506	1,9487
	p	<	0,20	0,05
	Signifikanz	=		+

Tab. 11

Tremor-Auswertung

Noch unter der Therapie mit reinem L-Dopa

	Name	mV _E (mm)	Frequenz	Amplitude
1)	Albrecht	re: 2,2 li: 2,2	35 (24) 22 (28)	0,96 (0,50) 14,50 (12,40)
2)	Bagniewski	re: 2,2 li: 2,2	24 (30) 18 (22)	0,64 (1,09) 0,82 (0,91)
3)	Bormann	re: 2,2 li: 2,2	34 (27) 30 (23)	1,15 (0,95) 0,18 (3,77)
4)	Degenkolbe	re: 3,0 li: 3,0	55 (43) 43 (42)	0,97 (0,43) 0,60 (0,63)
5)	Donner	re: 3,0 li: 3,0	30 (21) 25 (34)	2,42 (1,43) 1,43 (0,57)
6)	Friedling	re: 2,2 li: 2,2	43 (37) 48 (35)	1,54 (0,41) 0,77 (1,45)
7)	Hanky	re: 12,0 li: 2,2	20 (20) 25 (26)	0,78 (0,29) 2,14 (0,73)
8)	Hohmann	re: 2,2 li: 2,2	39 (32) 36 (34)	0,45 (2,82) 1,04 (0,77)
9)	Dr. Jakob	re: 3,0 li: 3,0	52 (46) 44 (47)	0,90 (0,47) 0,63 (0,63)
10)	Kießling	re: 2,2 li: 2,2	52 (43) 57 (42)	0,27 (1,00) 0,32 (1,04)
11)	Kittlaus	re: 3,0 li: 3,0	53 (50) 48 (58)	0,40 (0,80) 0,50 (0,97)
12)	Koenig	re: 6,0 li: 2,2	36 (33) 38 (45)	1,23 (1,68) 10,55 (8,45)
13)	Nitschke	re: 3,0 li: 3,0	42 (38) 49 (43)	0,33 (0,36) 0,27 (0,40)
14)	Paepke	re: 2,2 li: 2,2	39 (48) 45 (40)	0,73 (0,45) 0,45 (0,50)
15)	Ruf	re: 2,2 li: 2,2	37 (35) 39 (39)	0,77 (1,54) 0,32 (0,50)
16)	Schnellenbach	re: 3,0 li: 3,0	50 (50) 48 (47)	0,37 (0,37) 0,30 (0,27)
17)	Schrey	re: 3,0 li: 3,0	44 (43) 57 (50)	0,40 (0,47) 0,50 (0,27)
18)	Sommerfeld	re: 3,0 li: 3,0	43 (39) 42 (39)	0,97 (1,07) 1,50 (0,73)
19)	Ugrinski	re: 3,0 li: 3,0	45 (41) 54 (56)	0,40 (0,50) 0,20 (0,23)
20)	Veith	re: 3,0 li: 3,0	36 (33) 37 (36)	0,70 (2,13) 0,67 (0,83)
Mittelwert			41 (38)	1,33 (1,37)
Standardabweichung:				2,65 (2,26)
$n_1 + n_2 - 2$			=	38
t - Test			=	0,8506
p			=	0,20
Signifikanz			=	

Tremor-Auswertung

Pat. mit Neueinstellung auf Ro-8

a 1) Null gegen wenig Ro-8 **b** 2) Null gegen opt. Ro-8

Name	mV _E (mm)	Frequenz	Amplitude	Frequenz	Amplitude
1) Burneister	re: 2,2 li: .	30 (37) 39 (36)	1,00 (1,86) 0,77 (0,77)	37 (37) 38 (36)	0,46 (1,86) 0,32 (0,77)
2) Finger	re: 3,0 li: .	44 (33) 39 (36)	1,20 (1,03) 1,47 (1,03)	37 (33) 36 (36)	0,83 (1,03) 1,07 (1,03)
3) Kleinholdermann	re: 1,2 li: .	60 (44) 40 (25)	0,58 (1,42) 2,25 (7,50)	41 (44) 25 (25)	2,00 (1,42) 18,00 (7,50)
4) Kolling	re: 2,0 li: .	26 (26) 29 (40)	13,20 (13,35) 12,25 (10,25)	27 (26) 25 (40)	3,50 (13,35) 6,05 (10,25)
5) Kroll.	re: 3,0 li: .	36 (33) 40 (32)	1,80 (1,77) 1,40 (2,96)	35 (33) 38 (32)	0,93 (1,77) 1,56 (2,96)
6) Pilawski	re: 2,2 li: .	59 (46) 48 (47)	0,18 (0,41) 0,36 (0,27)	46 (46) 47 (47)	0,67 (0,41) 0,82 (0,27)
7) Pinnow	re: 2,2 li: .	35 (36) 39 (36)	1,18 (1,50) 2,77 (2,72)	37 (36) 40 (36)	0,73 (1,50) 0,95 (2,72)
8) Rose	re: 1,5 li: .	33 (32) 37 (27)	4,73 (11,75) 3,60 (4,73)	37 (32) 35 (27)	1,53 (11,75) 4,47 (4,73)
9) Schneider	re: 3,0 li: .	48 (37) 39 (44)	0,40 (0,47) 0,53 (0,27)	50 (37) 46 (44)	0,20 (0,47) 0,23 (0,27)
10) Wittke	re: 1,5 li: .	34 (38) 33 (30)	1,80 (1,47) 6,86 (9,33)	37 (38) 30 (30)	1,20 (1,47) 3,53 (9,33)

Mittelwert

Standardabweichung

$n_1 + n_2 - 2$

t - Test

p

Signifikanz

18
 1,7965
 0,05
 +

18
 1,2996
 0,10
 -

Tab . 12

Tabella 17 a - e

Aurwertung des Schrift- und Zeichentestes, Mittelwerte

Schrift und Zahlen

	3 Geschick- teste	mittlere Gesamt	Abweichung Differenz	minimale der Linie	maximale Differenz	maximale Differenz
12 a - 12 b	1,1 (1,0)	1,1 (1,0)	0,1 (0,0)	1,1 (1,0)	1,1 (1,0)	1,1 (1,0)
12 c - 12 d	1,1 (1,0)	1,1 (1,0)	0,1 (0,0)	1,1 (1,0)	1,1 (1,0)	1,1 (1,0)
12 e - 12 f	1,1 (1,0)	1,1 (1,0)	0,1 (0,0)	1,1 (1,0)	1,1 (1,0)	1,1 (1,0)
12 g - 12 h	1,1 (1,0)	1,1 (1,0)	0,1 (0,0)	1,1 (1,0)	1,1 (1,0)	1,1 (1,0)
12 i - 12 j	1,1 (1,0)	1,1 (1,0)	0,1 (0,0)	1,1 (1,0)	1,1 (1,0)	1,1 (1,0)
12 k - 12 l	1,1 (1,0)	1,1 (1,0)	0,1 (0,0)	1,1 (1,0)	1,1 (1,0)	1,1 (1,0)

- 12 a : Ergebnisse aller 30 Patienten vor (in Klammern) und nach Gabe der optimalen DC gebil. L-Dopa-Dosis
 12 b : Die gleichen Ergebnisse der 30 vor mit einem L-Dopa bei weiten Patienten
 12 c : Ergebnisse dieser 20, noch unter der Therapie mit reinem L-Dopa
 12 d : Ergebnisse der 10 nie zuvor mit L-Dopa behandelten Patienten nach Gabe der optimalen DC gebil. L-Dopa-Dosis
 12 e : Die gleiche Dosis 10, nach Gabe einer Dosis von 10 mg L-Dopa

Statistische Sicherung der gefundenen Werte

Alle in dieser Arbeit nötigen Berechnungen, sowie die gesamte Statistik wurden maschinell erstellt. Die statistische Sicherung der gefundenen Werte fand unter der Beratung und Anleitung des Instituts für medizinische Statistik und Dokumentation der FU Berlin (Direktor Prof. Dr. G. F u c h s) statt.

A. Zur Verminderung der benötigten Zeit (bzw. der Schritte bzw. der Bildung der kp/cm^2)

Tabellen 1 - 4 b

Die statistische Sicherung in den Tabellen 1 - 4 b aufgeführten Ergebnisse erfolgte durch den Zeichentest. Dieser relativ einfache Test war möglich, da sich die Ergebnisse deutlich in eine Richtung (Verbesserung der Leistung = pos.) bewegten und die Anzahl der getesteten Patienten unter 35 ($n = 30$) lag.

Zu prüfen ist, ob

$$\frac{k}{n - k + 1} = F_{0,99} (2(n - k + 1), 2k),$$

$$\text{bzw.} \quad \frac{n - k}{k + 1} = F_{0,99} (2(k + 1), 2(n - k)).$$

Nimmt man an, daß die Wahrscheinlichkeit z. B. vor und nach Gebe von DG gebil. L-Dopa gleich ist, so ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer positiven Differenz ebenso groß wie die für das Auftreten einer negativen Differenz, nämlich $1/2$. Ist die Differenz 0, kann sie einfach weggelassen werden, da sie zur Entscheidung der Frage, ob die Differenz wesentlich positiv oder wesentlich negativ ist, nichts beiträgt.

Auf den Tabellen 1 - 4 b ist, neben dem nach den bekannten Formeln mit einem Tischrechner erstellten Mittelwert und der Standardabweichung (Streuung),

1. die Anzahl der in den Test eingehenden Differenzen
(= Patienten bzw. Hände, außer Differenz 0) = N ,
 2. die Anzahl der negativen Differenzen = x_1 ,
 3. die Anzahl der positiven Differenzen = x_r ,
 4. die Vertrauensgrenzen bei einer Wahrscheinlichkeit von 99%
 $= 2\alpha = 0,01$
 $= 2\alpha = 0,05$
 $x_1 - x_r$
- und
5. die Signifikanz $+ =$ statistische Signifikanz
 $- =$ keine Signifikanz

aufgeführt.

Alle unter der Therapie mit DC gebl. L-Dopa ermittelten Werte, außer bei den 10 nie zuvor mit L-Dopa behandelten Patienten der Test Schritte, waren statistisch signifikant. Für uns überraschend erreichten die Ergebnisse der 20 zuvor mit reinem L-Dopa behandelten Patienten noch unter der Therapie mit reinem L-Dopa nur in 2 Tests (Trinken, Strecihhölzler) statistische Signifikanz.

8. Zur Verbesserung des Respirationsvermögens

Tabelle 5 - c b

Entsprechend der unterschiedlichen Berechnung der Ergebnisse von Kapazitäten und Volumina der Atmung mußten verschiedene Verfahren zur statistischen Sicherung angewendet werden. Für VK und Sek-K der Wilcoxon-Test (eine statistische Sicherung der Ergebnisse der % VK ist nicht interessant), für AF, VT, AMV und ERV der t-Test (= STUDENT-Verteilung).

Der WILCOXON-Test:

Hierbei handelt es sich um einen Rangtest, d. h. die einzelnen Ergebnisse werden gemäß ihres Ranges fortlaufend bestimmten Ordnungszellen ohne Rücksicht auf das Vorzeichen zugeordnet. Der niedrigste Wert erhält Ordnungszahl 1, der höchste die Ord-

nungszahl, die dem N entspricht. Da es sich um Paardifferenzen handelt, werden die Paardifferenzen = 0 auf Kosten von N weggelassen.

Die Summen der Ordnungszahlen werden nun getrennt nach + und - ermittelt. Die Hypothese wird abgelehnt, wenn die Summe zu groß oder zu klein ist. Die zulässigen Vertrauensgrenzen werden einer Tabelle entnommen.

Den Tabellen 5 - 8 b sind die Anzahl der in den Test eingehenden Paardifferenzen = N ,
die ermittelten Summen der Ordnungszahlen = Wilcoxon,
positiv - negativ = $2\alpha = 0,01$ und
die Vertrauensgrenzen für eine Wahrscheinlichkeit von 99% = + oder -
die Signifikanz
zu entnehmen.

Alle unter der Therapie mit DC gebl. L-Dopa gefundenen Werte waren statistisch signifikant.

Unter der Therapie noch mit reinem L-Dopa konnte keine Signifikanz festgestellt werden.

Der t-Test (STUDENT):

Auf eine eingehende Besprechung dieses bekannten Tests wird verzichtet. Mittelwert und Standardabweichung wurden ebenso wie die nach der üblichen Formel berechnete Verteilung nach t mit einem Tischrechner berechnet. Wir wendeten den einseitigen Test an, da eine Verbesserung im Sinne der Fragestellung zu erwarten war. Somit ist $\alpha = p$.

In den Tabellen bedeuten:

$n_1 + n_2 - 2$ = die Anzahl der in den Test eingehenden Ergebnisse,
t - Test = den nach der Formel errechneten Wert der Verteilung,
 $p <$ = die aus einer Tabelle abzulesende Wahrscheinlichkeit, und
+ oder - = die statistische Signifikanz bei einer Wahrscheinlichkeit von 99%.

Eine statistische Signifikanz bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit, dass die beobachteten Unterschiede durch Zufall entstanden sind, kleiner als 1% ist.

konnte nur in 2 Fällen erreicht werden, nämlich beim AMW nach Gabe von DC gebil. L-Dopa bei allen 30 getesteten Patienten und beim AMW nach Gabe der optimalen DC gebil. L-Dopa-Dosis bei den 10 nie zuvor mit L-Dopa behandelten Patienten.

C. Zur Besserung des Tremors

Tabellen 9 - 12 b

Zur statistischen Sicherung der Th. die Besserung des Tremors entscheidender Amplitudenminderung wendeten wir ebenfalls den t-Test (STUDLNT) an. Aus genannten Gründen reichte auch hier der einseitige Test aus ($\alpha = p$).

Zeichenerklärung und Vorgehen wie unter B.

Außer den Ergebnissen bei den 10 nie zuvor mit L-Dopa behandelten Patienten nach Gabe der optimalen Dosis DC gebil. L-Dopa, waren alle unter der Therapie mit DC gebil. L-Dopa ermittelten Werten statistisch signifikant.

Unter der Therapie noch mit reinem L-Dopa konnte keine Signifikanz festgestellt werden.

D. Zur Besserung der Schreibstörungen

Tabellen 13a - c

Eine statistische Sicherung der subjektiven gewonnenen Werte aus der Auswertung der Schrift- und Zeichenproben lag nicht in unserer Absicht, da sie die in der Subjektivität begründete Unsicherheit noch verstärken könnte.

E. Zur EEG - Auswertung

Da sich weder unter der Therapie mit DC gebil. L-Dopa noch mit reinem L-Dopa EEG-Veränderungen zeigten, war eine statistische Sicherung des Ergebnisses nicht möglich.

IX. Das Verhalten des L-Dopas

Im Anschluß vor den Tabellen und den statistischen Berechnungen ergibt sich folgendes:

Die Ergebnisse zeigen überwiegend eine Verbesserung der Geschicklichkeit, der groben Kraft, der gezielten Bewegung, des Gehvermögens und der Koordination.

Das Respiationsvermögen war deutlich gebessert wegen der Leistungssteigerung der Atemmuskulatur.

Auch die Wirksamkeit von DC gebl. L-Dopa gegen den Tremor konnte durch unsere Untersuchungen objektiv erfaßt werden.

Die Mikrographie und Schreibstörungen wurden wesentlich gebessert.

Im Vergleich der Wirkungen von reinem L-Dopa und DC gebl.

L-Dopa konnte mit DC gebl. L-Dopa eine starke Leistungssteigerung erzielt werden. Das gilt für alle untersuchten Bereiche.

III. Tab. 1.1

Die Mittelwerte in % bei allen 30 Patienten (Tab. 1), die erstmals auf eine DC gebl. L-Dopa-Therapie eingestellt oder von reinem L-Dopa umgestellt wurden, zeigten eine in allen Tests nachweisbare Verbesserung zwischen 13,3 und 36,2 %. Deutlich gesteigert sind vor allem die Leistungen, die gleichzeitig Kraft und Geschwindigkeit erfordern, wie Ausdrücken der Wasserspritzflasche (27,0%) und Drücken des Vigorimeters (36,2%). An 2. Stelle stehen die Verrichtungen, die mit Geschicklichkeit und Geschwindigkeit einhergehen, hierzu gehören das Austrinken (23,5%) und das Knöpfen (24,2%). Das Gehen (24,5%) ist ebenso wie das Aufstehen und Hinsetzen (32,8%) gebessert. Der gesamte Schrittablauf (13,3%) und die mit besonderer Schwierigkeit durchzuführende Einordnung von Streichhölzern (15,7%) zeigten geringe Besserung. Alle diese Ergebnisse sind statistisch signifikant ($2\alpha = 0,01$).

Die Mittelwerte der Verminderung der benötigten Zeit bzw. Schritte bzw. die Erhöhung der groben Kraft in % sind in der nachfolgenden Abb. 2 zusammengefaßt.

TEST TIME REDUCTION (%) WITH DECARBOX.- BLOCKED L-DOPA

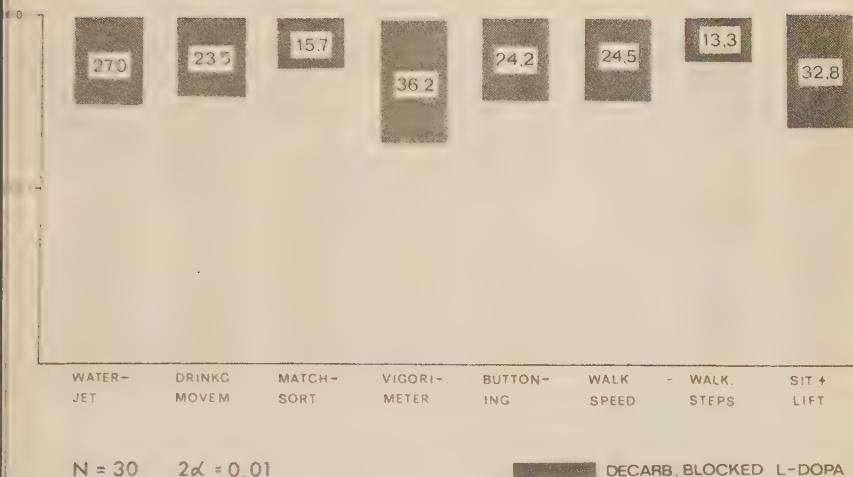


Abb. 2

zu Zif. 1.2

Deutlicher noch wird das günstige Ergebnis der Therapie mit DC gebil. L-Dopa, wenn man es mit den erzielten Werten unter der Therapie mit reinem L-Dopa vergleicht.

Bei den 20 zuvor mit reinem L-Dopa behandelten Patienten zeigten die erzielten Ergebnisse mit DC gebil. L-Dopa (Tab.2) bis auf einen Test (Vigorimetrie) geringere Besserungsnoten, aber immernoch mindestens 9,9 bis zu 39,1 %. Offenbar war noch ein gewisser Behandlungseffekt durch die vorangegangene Therapie mit reinem L-Dopa vorhanden. Auch diese Werte sind statistisch signifikant ($2\alpha = 0,05$).

In der Abb. 3 sind die Prozent der Besserung dieser Patienten-gruppe nach Gabe der optimalen DC gebil. L-Dopa-Dosis für die einzelnen Tests normal graphisch dargestellt.

DECARB. BLOCKED L-DOPA AFTER PURE L-DOPA

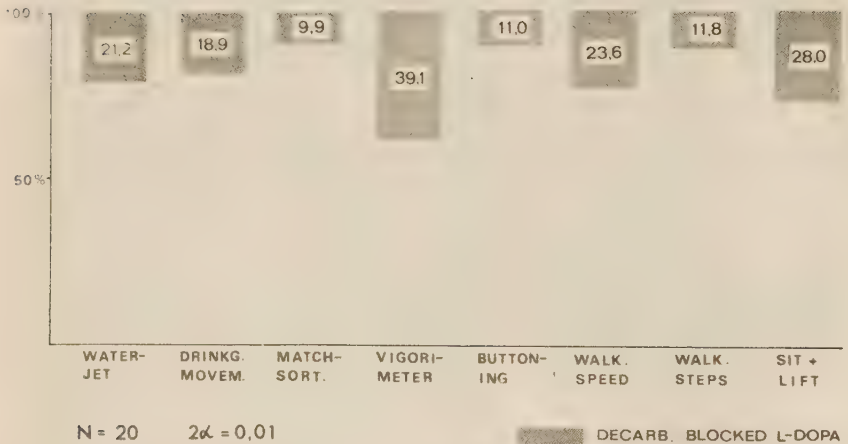


Abb. 3

Die Ergebnisse der 20, noch unter der Therapie mit reinem L-Dopa (Tab. 3) zeigten gegenüber den Ausgangswerten nur eine Verbesserung des Mittelwertes von maximal 14,4 %, in einer Übung (Wasserspritzflasche) stellte sich sogar eine Verschlechterung heraus. Dies kann allerdings auch ein Fehler der relativ kleinen Zahl sein. Eine statistische Signifikanz ergab sich in nur 2 der durchgeführten Übungen, alle anderen waren statistisch nicht signifikant.

Vergleichen wir die Ergebnisse unter der Therapie mit DC gebl. L-Dopa mit denen unter der Therapie mit reinem L-Dopa bei den gleichen Patienten (Tab. 2 u. 3), so zeigt sich mit DC gebl. L-Dopa eine Steigerung der Leistung zwischen 4,3 und 30,5 %. Besonders deutlich ist die Differenz der Ergeb-

nisse bei den Übungen, die gleichzeitig Kraft und Geschwindigkeit erfordern (Wasserspritzflasche 29,8 % Vigorimetrie 30,5 %), es folgen das Gehen (18,5 %), das Stehen und Einsetzen (13,5 %), das Austrinken (11,9 %), das Knöpfen (9,0 %) die Einordnung von Streichhölzern (6,4%) und der Schrittablauf (4,3 %).

Eine Übersicht über die Leistungssteigerung mit DC gebl. L-Dopa gegenüber reinem L-Dopa im intra-individuellen Vergleich gibt die Abb. 4. Raster und Zahlen geben die Differenz an. Einschränkung zur Zulässigkeit dieses Vergleiches muß betont werden, daß es sich bei den unter der reinen L-Dopa-Therapie ermittelten Ergebnissen wegen der vielfach unter dieser Therapie aufgetretenen und die Behandlung limitierenden Nebenwirkungen nicht um Absolutzahlen handelt. Deutlich aber wird die schon aus diesem Grunde weiterreichende Anwendungsmöglichkeit von DC gebl. L-Dopa.

L-DOPA WITH AND WITHOUT DECARBOX.-BLOCKING AGENTS

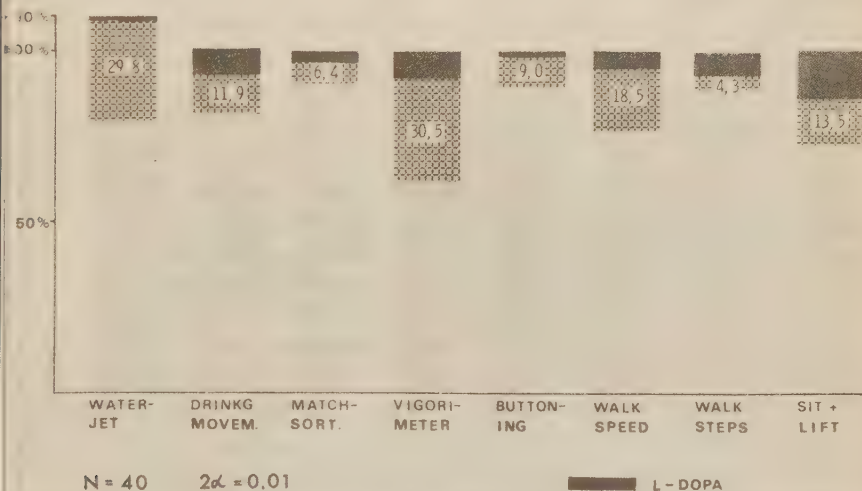


Abb. 4

Zu Zif. 1.3

Hier wurden die Mittelwerte hinsichtlich der Verminderung der benötigten Zeit bzw. der Schritte bzw. der Erhöhung der groben Kraft bei den Patienten bestimmt, die nie zuvor mit L-Dopa behandelt waren sondern erstmalig auf DC gebl. L-Dopa eingestellt wurden (Tab. 4 a u. b).

Wir gliederten die Werte auf. Eine Untersuchung wurde nach Gabe einer einmaligen Versuchsdosis, die andere nach Erreichen einer Erhaltungsdosis, also einer optimalen Dosis DC gebl. L-Dops, beim gleichen Patienten vorgenommen. Es zeigt sich, daß bereits die einmalige Dosis des DC gebl. L-Dops eine eindeutige Besserung bewirkte. Die Mittelwerte aller Versuche stiegen um mindestens 12,6 bis maximal 42,3 %. Die weitere Aufstockung der DC gebl. L-Dops-Dosis bis zu optimalen Erhaltungsdosis brachte noch eine Besserung um etwa weitere 20 %, so daß am Ende Besserungswerte zwischen 16,3 und 50,8 % resultierten.

Diese Ergebnisse waren alle signifikant bis auf die Schrittprobe, die zeigte im übrigen die schlechtesten prozentualen Besserungsquoten.

Dieses Ergebnis zeigt, daß im Gegensatz zur bisherigen Annahme eine Sofortwirkung zumindest des DC gebl. L-Dops eintritt, es also nicht eine Anlaufzeit von Wochen bis Monaten wie bei reinem L-Dops erfordert.

In der Abb. 5 sind die Besserungsquoten dieser Patienten (10) nach Gabe der optimalen DC gebl. L-Dops-Dosis (Zahlen) und im Vergleich zur Versuchsdosis (Raster) graphisch dargestellt.

DIFFERENCE BETWEEN INITIAL AND OPTIMAL MAINTENANCE DOSIS OF DECARB.-BL. L-DOPA

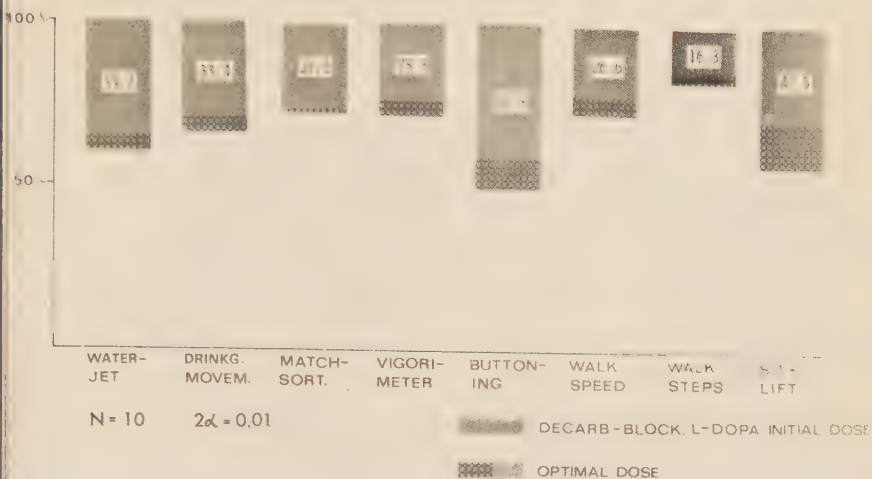


Abb. 5

Zu Zif. 2.1

Die Atmung d. h. die Atemvolumine und Kapazität ergab für die Kapazitäten bei allen 30 Untersuchten im Mittel eine Besserung für die VK um 21,0 %, für die Sek-K um 29,0 % (Tab. 5). Die % VK zeigte nur eine Veränderung von 8,24%. Dies läßt deutlich erkennen, daß es sich bei der Verbesserung des Respirationsvermögens um eine Verbesserung der aktiven Muskularbeit handelt. Die Besserung zeigte sich besonders deutlich beim Atemsekundentest (Tiffeneau), der die größte Anforderung an die aktive Muskularbeit stellt. Diese Ergebnisse lassen sich natürlich nicht einseitig bezüglich der Muskularbeit interpretieren, hier gehen auch Verbesserungen von Atemstörungen mit ein, die durch mechanische Behinderung im Bereich der oberen Luftwege, durch Schleimansammlung bei Schluckakinesen und bei Rigor der Schlundmuskulatur bedingt sind.

Das Atemminutenvolumen (AMV) steigerte sich bei beinahe gleichbleibender Frequenz im Mittel um 1,17 l, was einer Zunahme des Atemzugvolumens (VT) um 0,07 l entspricht. Dieses Ergebnis bestätigte einmal mehr die Besserung des Respirationsvermögens. Hier ist allerdings die Zunahme der allgemeinen Beweglichkeit und der damit erhöhten Sauerstoffverbrauch zu berücksichtigen.

Das annähernd unveränderte expiratorische Reservevolumen (ERV) zeigt, daß unter normalen Bedingungen lediglich die Inspiration einen Hinweis auf eine Besserung der Muskelarbeit geben kann.

Statistische Signifikanz konnte für die aussagekräftigsten Parameter, VK, Sek-K und VT, erreicht werden.

5.7.2. 2.3

Im intraindividuellen Vergleich der 20 zuvor mit reinem L-Dopa behandelten Patienten ergaben sich nach Gabe der optimalen DC gebl. L-Dopa-Dosis für die VK 13,1 %, für die Sek-K 16,8 % und für die % VK 4,2 %. Diese gegenüber dem Gesamtkollektiv geringeren Werte der Verbesserung sind auch hier auf die bereits erhöhte Ausgangslage nach früherer L-Dopa-Therapie zurückzuführen. Auch diese Werte sind statistisch signifikant. (Tab. 6)

Für die Untersuchung noch unter der Therapie mit reinem L-Dopa wurden keine Verbesserungen der VK (- 1,9 %) und der Sek-K (- 0,7 %), ja sogar geringe Verschlechterungen festgestellt. Lediglich die % VK stiegen um 3,1 % (Tab. 7). Auch hier kann es sich aus beschriebenen Gründen nicht um Absolutzahlen handeln. Vorsichtig interpretiert würde das bedeuten, daß reines L-Dopa in seiner Anwendungsbreite zwar Atemstörungen verringert, die auf Schluckakinesen und Rigor der Schlundmuskulatur zurückzuführen sind, für eine Verbesserung der aktiven Muskelarbeit aber nicht ausreicht.

Im Vergleich wird deutlich, daß sich mit DC gebl. L-Dopa die VK um 15,1 % und die Sek-K um 17,6 % steigern ließ. AF, VT, AMV und ERV zeigten nur geringe Veränderungen, die sich aber in die zu erwartende Richtung bewegten. (Erhöhung des AMV und VT bei gleichbleibender AF (Tab. 6 u. 7)).

Zu Zif. 2.3

Bei den neu auf DC gebl. L-Dopa eingestellten Patienten (10) ergaben sich Sofortwerte (Versuchsdosis) von 9,5% für die VK und von 30,6 % für die Sek-K, die sich nach Erreichen der Optimaldosis (Erhaltungsdosis) auf 36,8 bzw. 53,4 % erhöhten. Die % VK verminderte sich von 18,3 % (Versuchsdosis) auf 16,2 % (Erhaltungsdosis). Diese Werte sind alle statistisch signifikant (Tab. 4 u. 5).

AF, VT, ANV, und ERV veränderten sich in beschriebener Weise. Bei diesen Patienten zeigt sich besonders eindrucksvoll sowohl die Sofortwirkung als auch die Gesamtwirkung von DC gebl. L-Dopa auf das Respirationsvermögen im Sinne einer Zunahme der aktiven Muskulararbeit der Atemmuskulatur,

In der Abb. 6 sind noch einmal die Besserungswerte der VK und der Sek-K (Tiffeneau) in % mit Aufschlüsselung der einzelnen Patientengruppen graphisch dargestellt. Auf eine Gegenüberstellung zur Untersuchung mit reinem L-Dopa haben wir verzichtet.

INCREASE OF VITAL CAPACITY AND TIFFENEAU TEST (%) WITH OPTIMAL DOSE OF DECARB.-BL. L-DOPA (4:1)

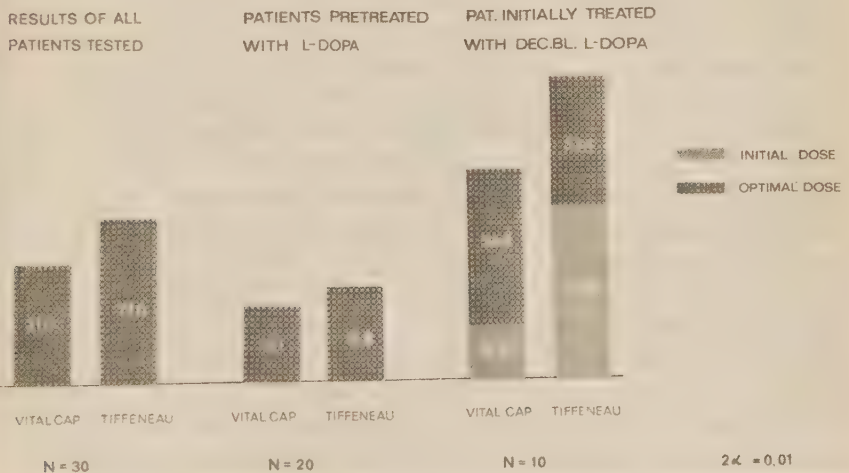


Abb. 6

Zu Zif. 3.1 - 3.3

Untersuchungen des Tremors haben wir bei den 30 Patienten in der gleichen Form durchgeführt. Die Frequenzen und die Amplitudengrößen wurden jeweils für beide Hände im Vergleich gemessen (Tab. 9 - 12 b).

Bei mehr als $2/3$ der 30 untersuchten Patienten ergab sich eine Besserung des Tremors, d. h. eine Amplitudenminderung und damit eine Annäherung an den feinschlägigen physiologischen Tremor. Bei einem Mittelwert von 1,50 mV gegenüber 2,16 mV der Amplitude vor der Therapie mit DC gebil. L-Dopa bedeutet dies eine Besserung um 28,9 % (= 0,66 mV) bei einer Erhöhung der Frequenz um $3/15$ sec (= 12/min.).

Bei den 20 zuvor mit reinem L-Dopa behandelten Patienten ergab sich nach Gabe der optimalen DC gebil. L-Dopa-Dosis aus oben beschriebenen Gründen nur eine Besserung von 24,5 % (0,33 mV) bei der Frequenzerhöhung von $4/15$ sec und bei der Untersuchung noch unter der Therapie mit reinem L-Dopa sogar nur eine Besserung von 0,1 % (0,02 mV) bei einer Zunahme der Frequenz um $3/15$ sec. Im Vergleich wurde also mit DC gebil. L-Dopa eine weitere Besserung um 24,3 % (0,31 mV) erzielt, bei einer Zunahme der Frequenz von $1/15$ sec.

Bei den 10 neu auf DC gebil. L-Dopa eingestellten Patienten ist mit der Versuchsdosis die Besserung der Tremoramplituden mit 22,0 % (0,82 mV) bei einer Frequenzzunahme von $3/15$ sec weniger deutlich als bei der Erhaltung- oder Optimaldosis, bei der die Tremorbesserung mit 33,4 % (1,27 mV) bei einer Frequenzzunahme von $1/15$ sec den größten Besserungszuwachs erzielt. Dies stimmt überein mit den Beobachtungen aller Untersucher, daß der Tremor - wenn überhaupt - erst nach längerer Behandlung und mit höheren Dosen von L-Dopa günstig beeinflusst werden kann.

Alle mit der DC gebil. L-Dopa-Therapie erzielten Werte der Amplitudenminderung waren statistisch signifikant, außer dem Wert nach Gabe der Optimaldosis bei den 10 neu mit DC gebil. L-Dopa eingestellten Patienten. Das läßt sich nur mit der etwas größeren Streuung der Einzelwerte und dem Gelangen in den kritischen Bereich der Signifikanzschränke bei der t-Verteilung erklären.

Der Wert noch unter der Therapie von reinem L-Dopa war statistisch nicht signifikant.

Zu Zif. 4.1 - 4.3

Schrift- und Zeichentest ergab bei dem Kollektiv aller 30 getesteten Patienten nach Gabe von DC gebil. L-Dopa eine deutliche Vergrößerung der Schrift, eine Verbesserung des Gesamtbildes und eine kräftigere bzw. stetigere Linienführung. Dies wird auch noch deutlich in den Vergleich bei 20 Patienten mit der Umstellung von reinem L-Dopa auf DC gebil. L-Dopa. Hier sind praktisch alle die Kriterien der Schriftbeurteilung um etwa einen Zähler besser gegenüber den Ausgangswerten. In der Gruppe der Neueingestellten schließlich ergibt sich schon für die Versuchsdosis und noch deutlicher für die endgültige Erhaltungsdosis eine fast gleichlaufende nur graduell unterschiedliche Besserung des Schriftbildes (Tab. 13 a - e, Abb. 7 - 9).

Damit ist auch die subjektive Beurteilung des Schriftbildes zumindest ein Annäherungswert für die Gesamtbesserung der Parkinsonkranken im Vergleich des reinen L-Dopa und der DC gebil. L-Dopa-Gaben möglich.

Zu Zif. 5

Die von UMBACH u. TZAVELLAS 1965 festgestellte Erhöhung der Grundfrequenz im EEG nach Gabe von reinem L-Dopa kombiniert mit Propylhexedrin, ist nach unseren Untersuchungen allein auf eine Wirkung des Propylhexedrins zurückzuführen. Wir konnten weder nach Gabe von reinem L-Dopa noch nach Gabe von DC gebil. L-Dopa eine Beschleunigung der Grundfrequenz im Sinne einer Wieder-Annäherung an die normale Grundfrequenz feststellen.

Mittelwerte

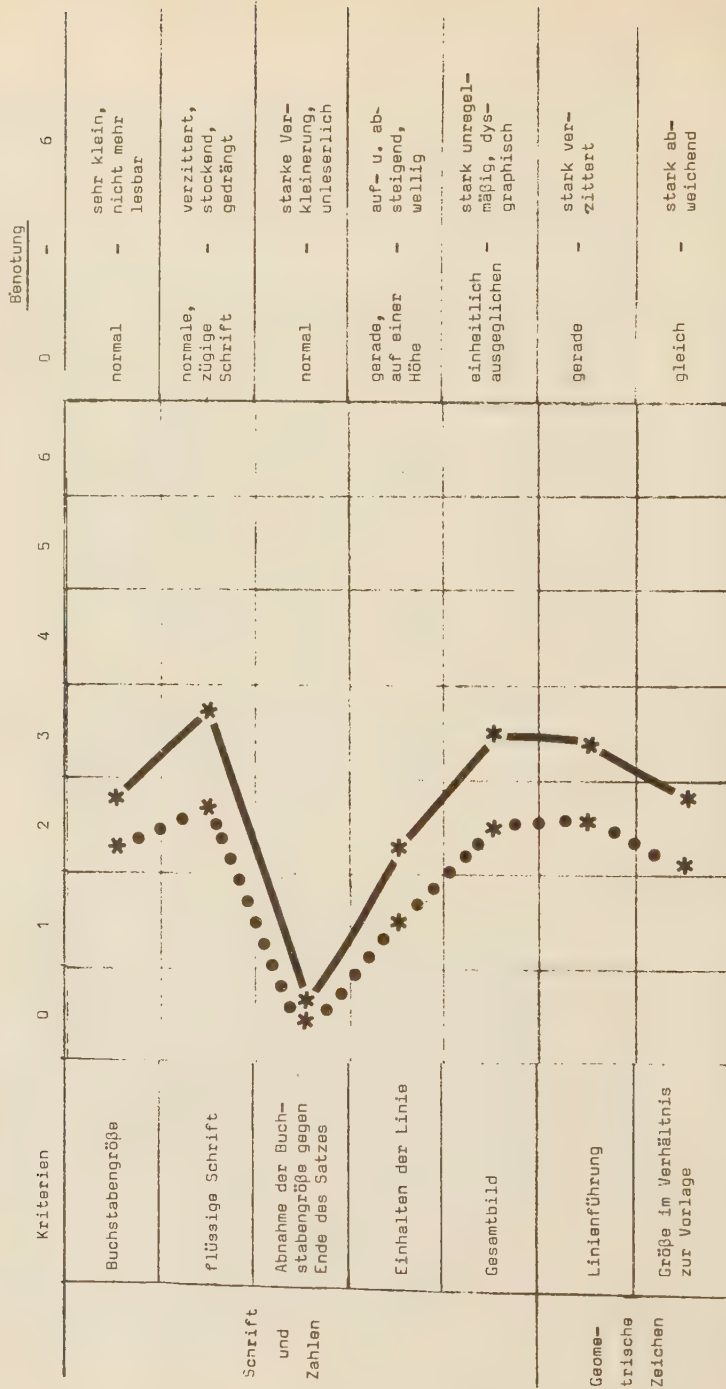


Abb. 7

Beurteilung der Schriftproben

— ohne Ro 8 - Therapie
 ••• mit optimaler Ro 8 -Therapie
 — x — noch unter reiner
 L-Dopa-Therapie
Benotung

Kriterien 0 1 2 3 4 5 6 0 - 6

Schrift und Zeichen	Buchstaben- größe												normal	sehr klein, - nicht mehr lesbar
	flüssige Schrift												normale, zügige Schrift	verzittert, - stockend, gedrängt
	Abnahme der Buchstaben- größe gn. Ende des Satzes												normal	starke Ver- kleinerung, unleserlich
	Einhalten der Linie												Gerade, auf einer Höhe	auf- und ab- - steigend, wellig
	Gesamtbild												einheit- lich, aus- geglichen	stark unregel- - mäßig, dys- graphisch
Geome- trische Zeichen	Linien- führung												gerade	stark ver- - zittert
	Größe im Verhältnis zur Vorlage												gleich	stark ab- - weichend

Abb. 8

N = 10

Beurteilung der Schriftproben

Mittelwerte

- ohne Ro 8 - Therapie
- mit optimaler Ro 8 - Therapie
- + + mit Ro 8 - Versuchs-dosis

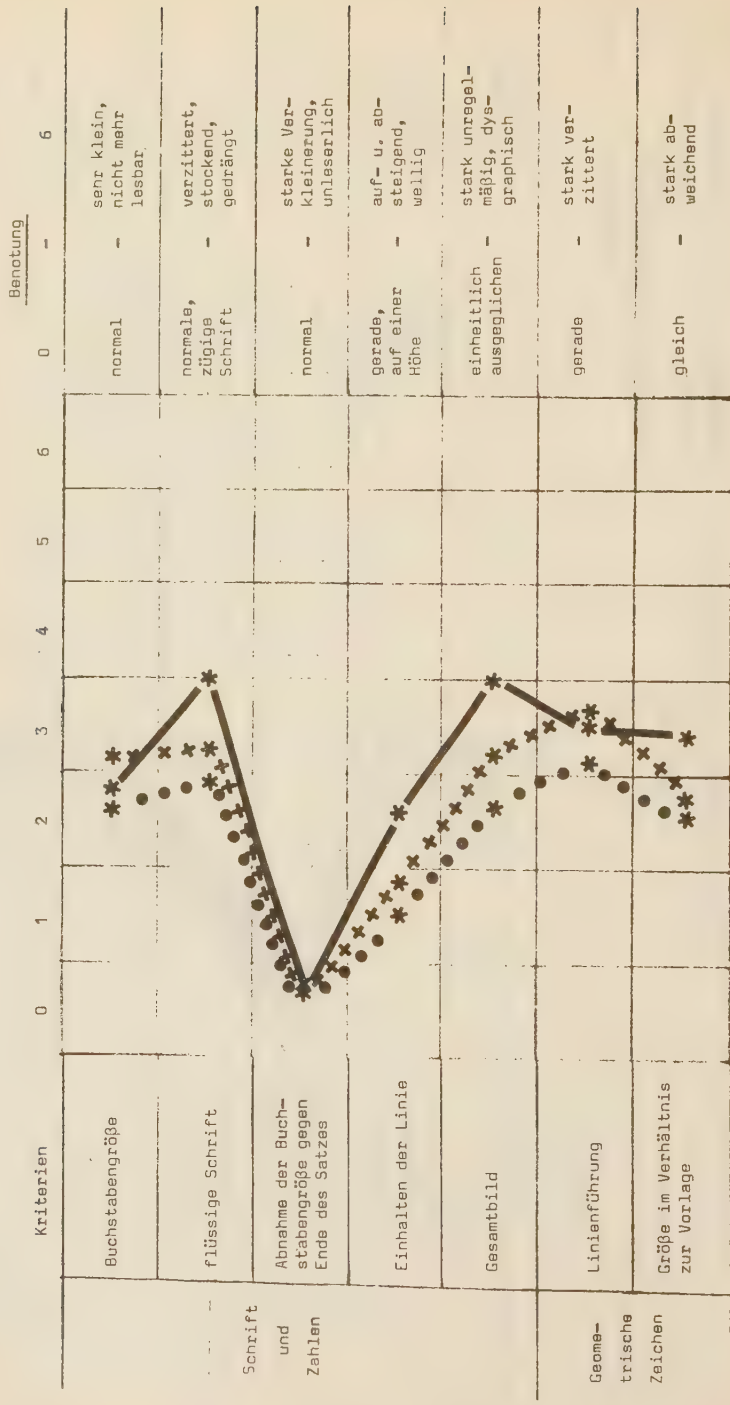


Abb. 9

X. Diskussion

Anhand der besprochenen Ergebnisse sollen die eingangs gestellten Fragen beantwortet werden.

Mit der vorliegenden Untersuchung wurde versucht, die Wirkung von L-Dopa kombiniert mit einem Decarboxylasehemmer (Ro 8-0576) in seiner oralen Applikationsform an ambulanten Patienten zu testen.

Die ersten klinischen Ergebnisse dieser kombinierten Behandlung (BARBEAU 1969, 1972, BIRKLAYER 1969, 1970, SIEGFRIED 1969, TISSOT 1969, FAZIO 1972) haben die Beobachtungen aus Tierversuchen, wonach L-Dopa bei peripherer Hemmung der Decarboxylase in 5 - 10 mal geringerer Dosis bei gleicher Wirkung gegeben werden kann, bestätigt. Da $\frac{2}{3}$ unserer Patienten zuvor mit reinem L-Dopa behandelt waren, dosierten wir approximativ den fünften Teil der zuvor gegebenen Menge reinen L-Dopas an DC gebl. L-Dopa nach Absetzen des reinen L-Dopa. Es zeigte sich, daß tatsächlich, zum Teil sogar mit entsprechend noch geringeren Dosen, mindestens der gleiche Effekt wie unter reinem L-Dopa auftrat, ja ihn übertraf. Insbesondere hinsichtlich der Verträglichkeit und Wirkungsdauer zeigte sich DC gebl. L-Dopa überlegen, so daß entsprechend höhere Dosen gegeben werden konnten. In keinem Fall war es nötig, die Dosis von 800 mg L-Dopa + 200 mg DCH zu überschreiten. An Nebenwirkungen traten nur jene, unter reinem L-Dopa schon beobachtete Hyperkinesen auf, aber unter vergleichsweise höheren Dosen von DC gebl. L-Dopa. Sie erwiesen sich als rein dosisabhängig und zwangen uns nur in einem Fall zu einer Dosisreduzierung. So konnten wir, ohne wesentliche Nebenwirkungen fürchten zu müssen, Mengen geben, die 4 g reinem L-Dopa entsprechen, eine Dosis, die längst nicht mehr von allen Patienten vertragen wird.

Der in dieser Arbeit verwendete Begriff der Optimaldosis steht für die Menge DC gebl. L-Dopas, mit der ein optimaler Effekt gegen Akinese und Rigor (auch gegen Tremor) mit noch nicht oder nur minimalen und nicht störenden leichten Hyperkinesen erzielt werden konnte.

Bei 10 Patienten, die nie zuvor unter einer L-Dopa-Therapie standen, zeigte sich bereits nach Gabe einer einmaligen Versuchsdosis von 300 mg + 75 mg DCH, die langsam einschleichend

nach 10 Tagen erreicht wurde, eine hervorragende Sofortwirkung. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Beobachtungen von FAZIO et al. 1972.

Mit einer Reihe von Bewegungstests, ähnlich wie sie von BAUJANN 1964 und von TZAVELLAS 1965 angewendet wurden, objektivierten wir die DC gebil. L-Dopa-Wirkung auf die Akinese über die Verminderung der benötigten Zeit, der Schritte oder der Erhöhung der groben Kraft, ausgedrückt in Prozent. Wir konnten dabei eine signifikante Verbesserung der Geschicklichkeit, der groben Kraft, der gezielten Bewegung, des Gehvermögens und der Koordination bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 1 % nachweisen. Insgesamt lagen die Besserungsquoten zwischen 13,3 und 36,2%. Dieses Ergebnis trägt insofern, daß die Besserungsquoten der 20 zuvor mit reinem L-Dopa behandelten Patienten niedriger lagen als die der 10 nie zuvor mit L-Dopa therapierten.

Das führen wir auf einen gewissen Anbehandlungseffekt durch das reine L-Dopa zurück. Vergleicht man die erzielten Ergebnisse mit denen unter der reinen L-Dopa-Therapie, so ergeben sich Steigerungen zwischen 4, 3 und 30,5 %. Hierzu ist einschränkend zu sagen, daß die Einstellung der Patienten seinerzeit auf reines L-Dopa durch einen anderen Untersucher vorgenommen wurde. Dennoch wird in diesem Vergleich deutlich, daß mit DC gebil. L-Dopa wegen der wesentlich geringeren Nebenwirkungen optimaler eingestellt werden kann.

Neben den Prozentzahlen ist zur Beurteilung der DC gebil. L-Dopa-Wirkung auch das klinische Bild der Patienten heranzuziehen. Die Patienten berichteten, daß bereits nach Einnahme der ersten geringen Mengen DC gebil. L-Dopas eine deutliche Besserung des gesamten Bewegungsablaufes eintrat. Die automatischen und die feinen, gerichteten Bewegungen werden leichter, rascher und spontaner ausgeführt. Die Geschicklichkeit der Hände bessert sich auffällig. Die Unabhängigkeit in den täglichen Verrichtungen nimmt unter dem Einfluß der Therapie zu. Der Gang wird müheloser, das Mitschwingen der Arme beim Gehen bessert sich, die Patienten sind beim Gehen und Sich-Umdrehen weniger behindert oder am Boden haftend. Gleichermaßen bessert sich die Fallneigung, der Gesichtsausdruck wird lebhafter.

Patienten, die im Rollstuhl zu uns kamen, konnten unter der Therapie ohne einen solchen auskommen, Patienten, die nur mit Begleitung ihre Wohnung verließen, konnten wieder alleine auf die Straße gehen. Auch die Stimmung und die Denk- und Gefühlsverarmung besserte sich mit steigender Dosis.

Es liegt der Einwand nahe, daß bei der Durchführung unserer Bewegungstests bei der zweiten bzw. dritten Kontrolle eine Art Training die erzielten Ergebnisse zusätzlich verbessere. Dem begegneten wir mit der Aufforderung bei der ersten Untersuchung, mehrmals zu üben. BAUMANN konnte 1964 bei dem gleichen Problem zeigen, daß die Errechneten Werte in keinem Fall außerhalb der normalen Streuungs- und Wahrscheinlichkeitsgrenze lag.

Die günstige Wirkung von DC gebl. L-Dopa auf die Akinese zeigte sich auch in der Besserung des Schriftbildes. Da wir die Schrift- und Zeichproben subjektiv durch ein Benotungssystem beurteilten, war zwar nur ein Annäherungswert möglich, doch läßt die deutliche Besserung eine eindeutige Aussage zu. Dem Einwand, bei der Beurteilung eine Besserung hineinzusehen, begegneten wir, indem wir die Benotung einer Person überließen, die weder die Problematik noch den erwartenden Erfolg kannte.

Die besonders von BIRKMAYER 1969 beobachtete Wirkungsverlängerung des DC gebl. L-Dopa konnte von uns ebenfalls bestätigt werden. Die Patienten, vor allem diejenigen, welche einen direkten Vergleich der Wirkungen von geblocktem und reinem L-Dopa hatten, berichteten über eine kontinuierlichere Wirkung über den ganzen Tag bei Einnahme von 3 - 4 Einzeldosen gegenüber bis zu 8 bei reinem L-Dopa. Der unter reinem L-Dopa für die Patienten so unangenehme häufige Wechsel von Wirkungseintritt und Wirkungsverlust trat unter DC gebl. L-Dopa gar nicht oder seltener und weniger ausgeprägt auf. Bis hierher können wir die gestellten Fragen bezüglich der Wirkung von DC gebl. L-Dopa auf die Akinese einschließlich der Schreibstörungen, der Steigerung der Wirkung gegenüber reinem L-Dopa, der erweiterten Anwendungsbreite, der Reduzierung der Nebenwirkungen und der Sofortwirkungen positiv beantworten. Es zeigte sich, daß durchaus eine perorale, ambulante Behandlung mit statistisch signifikantem befriedigendem Ergebnis mit DC gebl. L-Dopa möglich ist.

Wie steht es nun mit der Beeinflussung des Respirationsvermögens ? Da es sich bei den getesteten Patienten um überwiegend akinetische Fälle handelte, war eine Steigerung der Atemleistung besonders für die Vitalkapazität und den Atemsekundenwert zu erwarten. Tatsächlich konnte die VK um 21, der Sek-K um 29 % im Mittel mit DC gebil. L-Dopa gesteigert werden. Der Sek-K als % der VK aber nur um 8,2 %. Das zeigt, daß hier eine Verbesserung der aktiven Muskelarbeit eingetreten ist. SCHMIDT u. KANIAK hatten 1960 berichtet, daß der Akinetiker über seine Ruheatmung hinauskomme. Mit der Steigerung der Arbeit der Atemmuskulatur ist der Patient für den durch die allgemeine Bewegungszunahme nun erhöhten Sauerstoffverbrauch gerüstet. Es zeigte sich, daß das Atemzugvolumen und damit das Atemminutenvolumen bei beinahe gleichbleibender Atemfrequenz, wenn auch nicht statistisch signifikant, um im Mittel 0,07 l (VT) bzw. um 1,17 l (AMV) erhöhte. Das beinahe unveränderte expiratorische Reservevolumen wies uns darauf, daß unter Normalbedingungen nur die Inspiration einen Hinweis auf die Erhöhung der Muskelarbeit geben kann. So hätten wir zur Abrundung des Bildes noch das inspiratorische Reservevolumen und den Atemgrenzwert bestimmen müssen, was leider versäumt wurde. Trotzdem läßt die signifikante Besserung vor allem des Atemsekundenwertes ($2\alpha = 0,01$) oben angestellte Beurteilung zu. Auch bei der Untersuchung der Atmung wurde die Überlegenheit von DC gebil. L-Dopa gegenüber reinem L-Dopa deutlich, und es wurden signifikante Sofortwerte ermittelt. Somit kann die Frage der Beeinflussung des Respirationsvermögens ebenfalls positiv beantwortet werden.

Uns interessierte auch die umstrittene Frage der Beeinflussung des Tremors mit L-Dopa, hatte doch BARBEAU 1962 gestörtes Gleichgewicht im Serotonin-Histamin System für die Tremorentstehung verantwortlich gemacht und PLETSCHER et al. 1970 unter der Therapie mit DC gebil. L-Dopa eine Senkung des endogenen Serotonin festgestellt. Da wir zur Testung des DC gebil. L-Dopa Patienten mit der vorherrschenden Symptomatik Akinese ausgesucht hatten, wurden zwar keine reinen Tremorfälle untersucht, aber bei der überwiegenden Zahl der Patienten bestand zusätzlich ein Tremor. Bei den erhaltenen Tremorkurven interessierten uns

besonders die Amplitudenminderung, Die Frequenz läßt eine Aussage bezüglich einer Besserung nur schwer zu, denn JUNG hatte bereits 1941 nachgewiesen, daß es keine Regelmäßigkeiten des Parkinsontremors gibt.

Bei ca. 2/3 der Patienten ergibt sich eine Besserung des Tremors, d. h. eine Amplitudenminderung um Mittel 0,6 mV. Das bedeutet eine Besserung um 28,9 % bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5 %. Dieses beinahe überraschende Ergebnis bestätigt diesbezüglich Ergebnisse von FAZIO et al. 1972.

Auch hier zeigt sich eine deutliche Steigerung gegenüber reinem L-Dopa. Allerdings waren die Sofortwerte vergleichsweise geringer als die nach längerer Therapie. Das stimmt mit den Beobachtungen der Autoren überein, die dem L-Dopa - wenn überhaupt - nur eine Wirkung nach längerer Einnahme zuschreiben.

Diese Ergebnisse (ebenso die von FAZIO) könnten Anlaß geben, die Rolle des Serotonin hinsichtlich der Tremorentstehung zu überprüfen.

Bleibt die Frage des Verhaltens der elektroencephalographischen Kontrolle unter der Therapie mit DC gebil. L-Dopa.

Da die Auswertung der EEG-Kontrollen stets von der gleichen Person vorgenommen wurden, war die Gefahr der unterschiedlichen Interpretation durch verschiedene Untersucher ausgeschlossen. Es zeigte sich weder unter der Therapie mit reinem L-Dopa noch unter der mit DC geblockten eine wesentliche Änderung vor und nach der Therapie. Eine von UMBACH u. TZAVELLAS 1965 unter L-Dopa + einem Stoff der Amphetamingruppe festgestellte Beschleunigung der Grundfrequenz ist möglicherweise auf die Amphetaminwirkung zurückzuführen. Hier bedarf es noch weiterer Kontrollen.

XI. Zusammenfassung

Seit BIRKMAYER 1961 und BARBEAU 1961 aufgrund der Erkenntnis, daß ein verminderter Dopamingehalt besonders im Nucleus nigri und im Neostriatum beim Parkinson-Kranken besteht (EHRINGER u. HORNYKIEWICZ 1960), erstmals L-Dopa anwendeten, ist seine Wirkung vor allem auf die Akinese bekannt. COTZIAS eröffnete 1967 die Möglichkeit L-Dopa oral zu applizieren, allerdings in sehr hohen Dosen wobei erhebliche Nebenwirkungen in Kauf genommen werden mußten. Ziel weiterer Untersuchungen mußte es deshalb sein, die anzuwendenden L-Dopa-Dosen bei gleicher Effizienz zu senken. Nachdem PLETSCHER 1967 zeigen konnte, daß es nach Hemmung der extracerebralen Decarboxylase zu einem signifikanten Anstieg von L-Dopa im Gehirn kommt, war es möglich, L-Dopa auch in kleinen Dosen oral anzuwenden.

Unsere Untersuchungen hatten das Ziel, die Wirkung von L-Dopa kombiniert mit einem Decarboxylasehemmer im Mischungsverhältnis 4 : 1 anhand von Einzelkriterien objektiv darzulegen. Hierzu bedienten wir uns einer Reihe von Tests, die uns eine Aussage über eine Besserung der vorwiegend durch die Akinese bedingte Einschränkung der Geschicklichkeit, der groben Kraft, der gezielten Bewegung, des Gehvermögens und der Koordination, sowie über die Schreibstörungen geben konnten. Weiter untersuchten wir anhand der volumographisch gemessenen Veränderungen der Atemgrößen VK, Sek-K, % VK, AF, VT, AMV und ERV die Wirkung auf die bei akinetischen Fällen bestehende effektive Muskelschwäche zurückzuführende Einschränkung der Atmung. Die Wirkung von DC gebl. L-Dopa auf den Tremor ermittelten wir objektiv anhand der Amplitudenminderung von ausgewerteten Kurven, die uns von einem Gerät aufgezeichnet wurden, daß über das Kristallprinzip die mechanischen Tremorbewegungen in elektrische Schwingungen umsetzt. Außerdem wurde an jedem Testtag ein EEG geschrieben.

30 Patienten, davon 20, die zuvor mit reinem L-Dopa behandelt waren und 10, die nie zuvor unter einer L-Dopa-Therapie standen, stellten wir auf DC gebl. L-Dopa ein bzw. um. Sie wurden ausgesucht nach der vorwiegenden Symptomatik Akinese neben bestehendem Rigor und Tremor. In allen Fällen lag ein

beidseitige ParkinsonSymptomatik vor.

Der Ausgangswert = Leerwert jedes Patienten wurde bei den 20 umgestellten Patienten durch Absolvieren aller Tests und Untersuchungen nach Absetzen des reinen L-Dopa, bei den 10 neueingestellten Patienten vor jeder L-Dopa-Therapie festgestellt. Diesem Ausgangswert wurden die Ergebnisse der Tests und Untersuchungen nach Erreichen der optimalen Dosis DC gebl. L-Dopas gegenübergestellt. Außerdem wurden die Tests bei den 20 noch unter der Therapie mit reinem L-Dopa und bei den 10 nach Gabe einer einmaligen Versuchsdosis DC gebl. L-Dopas durchgeführt. Das erlaubt uns einmal einen Vergleich zur Wirkung reinen L-Dopas, zum anderen eine Aussage über die Sofortwirkung DC gebl. L-Dopas.

Die Tests und Untersuchungen wurden stets unter identischen Bedingungen durchgeführt, es handelte sich ausschließlich um ambulante Patienten.

Zur oralen Therapie standen uns Kapseln zu 100 mg L-Dopa + 25 mg DCH bzw. 200 mg L-Dopa + 50 mg DCH zur Verfügung. Die Optimal-Dosen lagen zwischen 200 mg L-Dopa + 50 mg DCH und 600 mg L-Dopa + 150 mg DCH.

An Nebenwirkungen beobachteten wir besonders bei höherer Dosierung unwillkürlich Bewegungen im Sinne von ungeordneten agitierten Bewegungen vorwiegend im Bereich des Mundes und der Extremitäten. Diese einzigen Nebenwirkungen bedeuten, wenn sie auftraten, die obere Dosierungsgrenze und gehen in den Begriff der Optimaldosis mit ein.

Alle unter der Therapie mit DC gebl. L-Dopa ermittelten Ergebnisse bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv waren bei einer Wahrscheinlichkeit zwischen 95 und 99 % statistisch signifikant.

Wir stellen abschließend fest:

1. Geschicklichkeit, grobe Kraft, gezielte Bewegung, Gehvermögen und Koordination werden durch DC gebl. L-Dopa andauernd signifikant gebessert.

Die Besserungsquoten lagen zwischen 13,3 und 36,2 %. Insbesondere Leistungen, die gleichzeitig Kraft und Geschwindigkeit erfordern, wie das Ausdrücken der Wasserspritzflasche (27,0%) und Drücken des Vigorimeters (36,2 %) sind deutlich gesteigert. Aber auch Verrichtungen, die mit Geschicklichkeit und Ge-

schwindigkeit einbergehen, so das Austrinken (23,5 %) und das Knöpfen (24,2 %) zeigen noch eine eindrucksvolle Leistungssteigerung, ebenso das Gehen (24,5 %) und das Aufstehen und Hinsetzen (32,8 %), Schritte (13,3 %) und das schwierige Einordnen von Streichhölzern (15,7 %) ergaben geringere, aber noch statistisch signifikante Besserungsquoten.

2. Das Respirationsvermögen, vor allem die aktive Muskularbeit der Atemmuskulatur läßt sich mit DC gebil. L-Dopa deutlich steigern.

Das zeigt sich an einem signifikanten Anstieg der Vitalkapazität um 21,0 % und der Sekundenkapazität um sogar 29,0 % bei nur geringer Erhöhung der Sekundenkapazität als Prozent der Vitalkapazität (8,2 %). Atemzugvolumen (um 0,07 l) und damit Atemminutenvolumen (um 1,17 l) steigen bei gleichbleibender Atemfrequenz.

3. Der Tremor nähert sich dem physiologischen, höherfrequenten Tremor unter der Therapie mit DC gebil. L-Dopa.

Wir erzielten eine Verkleinerung der Tremoramplitude von 2,16 mV vor der Gabe von DC gebil. L-Dopa auf 1,50 mV. Das bedeutet eine Besserung um 0,66 mV = 28,9 % bei einer Erhöhung der Frequenz um 12 pro Minute.

4. Eine Beschleunigung der Grundfrequenz im Hirnstrombild läßt sich nicht erreichen.

5. Schrift und Zeichnen bessern sich unter der Therapie mit DC gebil. L-Dopa bei allen Kriterien der Schriftbeurteilung um etwa einen Zähler gegenüber den Ausgangswerten. Besonders die Vergrößerung der Schrift, das Gesamtbild und eine kräftigere bzw. stetigere Linienführung fallen auf.

6. Im Vergleich zu reinem L-Dopa ist die Wirkung von DC gebil. L-Dopa in Geschicklichkeit, grober Kraft, gezielter Bewegung, Gehvermögen und Koordination um zwischen 4,3 und 30,5 % gesteigert. Diese Leistungssteigerung zeigt sich auch in der Erhöhung der aktiven Muskularbeit der Atemmuskulatur. Hier wurden Verbesserungen der VK um 15,1 % und der Sek-K um 17,6 %

erreicht. Beim Tremor ergab sich im Vergleich eine Amplitudenminderung um $0,31 \text{ mV} = 24,3 \%$. Auch im Schrift- und Zeichentest bestätigt sich dieses Ergebnis.

7. Bereits geringe Mengen DC gebl. L-Dopas zeigen eine signifikante Fortwirkung auf alle in dieser Arbeit untersuchten Krankheitssymptome.

Bereits eine Initialdosis von 300 mg L-Dopa + 75 mg DC-Hemmer ergibt für Geschicklichkeit, grobe Kraft, gezielte Bewegung, Gehvermögen und Koordination Besserungsquoten um mindestens 12,6 % bis maximal 42,3 %, für die VK 9,5 % und die Sek-K 30,6 %. Die Sofortwirkung auf den Tremor ist im Vergleich zu den sonst beim Tremor erzielten Besserungsquoten mit 22,0 % weniger deutlich. Beim Schrift- und Zeichentest zeigt sich sofort eine fast gleichlaufende nur graduell unterschiedliche Besserung des Schriftbildes.

8. Die Anwendungsbreite von DC gebl. L-Dopa ist gegenüber der von reinem L-Dopa stark erweitert, da die Wirkungsdauer der Einzeldosen verlängert ist und die Nebenwirkungen durch das Einsparen von L-Dopa auf ein Minimum reduziert werden können. Das macht DC gebl. L-Dopa zu einem brauchbaren, oral in 3 bis 4 Einzeldosen pro Tag anwendbaren Applikationsform, die für eine Dauertherapie eher geeignet zu sein verspricht.

ALBERT, E

Zur Therapie und Problematik des Parkinson-Syndroms
Der Nervenarzt, J. 42 Heft 5, 225-239 (1971)

BARBEAU, A.

Preliminary observations on abnormal catecholamine
metabolism in basal ganglia diseases.
Neurology 10, 446-451 (1960)

BARBEAU, A., G.F. MURPHY, T.L. SOURKES

Excretion of dopamine in disease of basal ganglia.
Science 133, 1707-1708 (1961)

BARBEAU, A., T.L. SOURKES, G.F. MURPHY

Les catecholamines dans la maladie de Parkinson.
Symposium Proceedings: Monamines and the Nervous System.
Geneve, 1-2 Septembre 1961. Ed.J. de Ajuriaguerra, Masson
e. Cie, 1962, pp. 247-262

BARBEAU, A., L. GILLO-JOFFROY

Treatment of Parkinson's disease with L-Dopa and Ro 4-4602.
(Abstract) Proceedings, 4th Can. Congress Neurological
Sciences, Montreal, June 21st, 1969

BARBEAU, A., L. GILLO-JOFFROY

Eight years of experience with L-Dopa therapy in Parkinson's
disease. Neurology 19, 284 (1969)

BARBEAU, A., M. MARS, M. BOTEZ, M. JOUBERT

Levodopa combined with peripheral decarboxylase inhibition
in Parkinson's disease.
Publ. in C.M.A. Journal, June 10, 106, 1169-1174 (1972)

BARTELS, H., u.a.

Lungenfunktionsprüfungen, Springer Berlin, 1957

BARTHOLINI, G., W.F. BURKARD, A. PLETSCHER, H.M. BATES
Increase of Cerebral Catecholamines caused by 3, 4-
Dihydroxyphenylalanine after Inhibition of Peripheral
Decarboxylase. *Nature* 215, No. 5103, 852-853 (1967)

BARTHOLINI, G., A. PLETSCHER
Cerebral accumulation and metabolism of C¹⁴-Dopa after
selective Inhibition of peripheral decarboxylase.
J.Pharm.Exp.Ther. 161, No. 1, 14-20 (1968)

BAUMANN, D.
Der L-Dioxyphenylalanin (L-Dopa)-Effekt auf Parkinson-
patienten vor und nach dem stereotaktischen Hirneingriff
Inaug.Diss. Freiburg (1964)

BERNHEIMER, H., W. BIRKMAYER, O. HORNYKIEWICZ
Verhalten der Monoaminoxidase im Gehirn des Menschen nach
Therapie mit Monoaminoxidase-Hemmern.
Wien.Klin.Wschr. 74, 558-559 (1962)

BERNHEIMER, H., W. BIRKMAYER, O. HORNYKIEWICZ
Zur Biochemie des Parkinson-Syndroms des Menschen. Ein-
fluß der Monoaminoxidase-Hemmer-Therapie auf die Konzen-
tration des Dopamins, Noradrenalins und 5-Hydroxytryptamins
im Gehirn. *Klin.Wschr.*, 10, 465 (1963)

BERTLER, A., E. ROSENGREEN
Occurrence and distribution of dopamine in brain and other
tissues. *Experienta (Basel)* 15, 10 (1959)

BERTLER, A., FALCK, B., OMIAN, CH., ROSENGREEN, E.
The localization of monoaminergic blood-brain barrier
mechanism.
Pharmacol. Rev. 18, part I, 369-385 (1966)

BIRKMAYER, W., O. HORNYKIEWICZ
Der L-3,4 Dihydroxyphenylalanin (=Dopa)-Effekt bei der
Parkinson-Akinese. *Wien.Kli.Wschr.* 73, 787 (1961)

BIRKMAYER, W., O. HORNYKIEWICZ

Der L-Dioxyphenylalanin (=L-Dopa)-Effekt beim Parkinson-Syndrom des Menschen. Zur Pathogenese und Behandlung der Parkinson-Akinese. Arch.Psych. u. Neur., 203, 560 (1962)

BIRKMAYER, W., O. HORNYKIEWICZ

Weitere experimentelle Untersuchungen über L-Dopa beim Parkinson-Syndrom und Reserpin-Parkinsonismus. Arch.Psychiat. Zschr.Ges.Neurol. 206, 367-381 (1964)

BIRKMAYER, W.

Experimentelle Befunde und neue Aspekte bei extrapyramidalen Erkrankungen.

Wien.Zschr. Nervenheilk. 23, 128-139 (1966)

BIRKMAYER, W.

Experimentelle Erkenntnisse über die Kombinationsbehandlung des Parkinson-Syndroms mit L-Dopa und einem Decarboxylase-Hemmer (Ro 4-4602). Wien.Klin.Wschr., 81, 677 (1969).

BIRKMAYER, W.

Clinical Effects of L-Dopa plus Ro 4-4602. In: Andre Barbeau, Fletcher H. McDowell ed., L-Dopa and Parkinsonism. F.A. Davis Co. Philadelphia, Pa. 1970, 53-54

BIRKMAYER, W.

Pharmakotherapie der extrapyramidalen Syndrome. Deutsch-Französische Neurologen-Tagg. 1970 8.-10. Okt., München

BLASCHKO, H., D. RICHTER, H. SCHLOSSMANN

Dopadecarboxylase. Biochem.J., 31, 2187 (1937)

BLASCHKO, H.

The specific action of L-Dopa decarboxylase. J.Physiol. (London), 96, 50 (1939)

BLASCHKO, H., T. CHRUSCIEL

The decarboxylation of amino acids related to tyrosine and their awakening action in reserpine-treated mice. J.Physiol. (London), 151, 272 (1960)

BOSTROEM, A.

Der amyostatische Symptomen-Komplex

Berlin: Springer, 1922

BRUCK, J., F. GERSTENBRAND, E. GRUNDIG, P. PROSENZ

Stoffwechselveränderungen bei extrapyramidalen Syndromen
und vorläufige therapeutische Konsequenzen. Fortschr.

Neurol. Psychiat. 33, 677 (1965)

BUCHTHAL, F., and M.L. FERNANDEZ-BALLESTEROS

Electromyographic study of the muscles of the upper arm
and shoulder during walking in patients with Parkinson's
disease. Brain 88, 875-896 (1965)

CARLSSON, A., M. LINDQUIST, M. MAGNUSON

3,4 Dihydroxyphenylalanine and 5-Hydroxytryptophan as
Reserpin Antagonists.

Nature 180, 1200 (1957)

CARLSSON, A., M. LINDQUIST, M. MAGNUSSON, B. WALDECK

On the presence of 3-Hydroxytyramine in brain. Science,
127, 471 (1958)

CONROE, J.H.

Physiologie der Atmung. F.K. Schattauer Stuttgart, 1968

CONSTANTINIDIS, J., G. BARTHOLINI, R. TISSOT, A. PLETSCHER

Accumulation of Dopamine in the parenchyma after decar-
boxylase inhibition in the capillaries of brain.

Experiente (Basel), 24, 130 (1968)

CONSTANTINIDIS, J., J.C. TORRE, de la R. TISSOT,

F. GEISSBÜHLER

La barriere capillaire pour la Dopa dans le cerveau et les
différents organes.

Psychopharmacologia 15, 75-87 (1969)

CONSTANTINIDIS, J., G. BARTHOLINI, F. GEISSBÜHLER,
R. TISSOT

La barrière capillaire enzymatic pour la Dopa au niveau
de quelques noyaux du tronc cérébral du rat.

Sep. Experienta 26, 381-383 (1970)

COTZIAS, G.C.

Dopa and Parkinsonism. Brit.Med.J. 1967/III, No. 5563, 497

COTZIAS, G.C., H.H. van WOERT, L.H. SCHIFFER

Aromatic amino acids and modification of Parkinsonism.

New. Engl. J.Med. 276, 374 (1967)

COTZIAS, G.C., P.S. PAPAVALILIOU, R. GELLINE, R.B. ARONSON

Long term effects of L-Dopa on Parkinsonism. In: Gillingham,
F.J., I.H.L. Donaldson ed.: Third Symposium on Parkinson's
disease (Edinburgh - London 1969), 178

Cotzias, G.C., P.S. Papavasiliou, R. Gellene

Modifikation of Parkinsonism. Chronic treatment with L-Dopa

New Engl. J.Med. 280, 338 (1969)

COTZIAS, G.C.

Limiting Factors in the Treatment with Dopa. In: A. Barbeau,
F.H. McDowell, ed., L-Dopa and Parkinsonism. F.A. Davis Co.
Philadelphia, Pa. 1970, 3-5

DEGATEL, R., R. FROMMELT, C. KUHLENKAMPF

Über die Wirkungen des L-Dopa beim Menschen und deren Beein-
flussung durch Reserpin, Chlorpromazin, Iproniazid und Vitamin
B 6. Klin.Wschr., 38, 120 (1960)

ZHRINGER, H., O. HORNYKIEWICZ

Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytyramin)
im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des
extrapyramidalen Systems. Klin.Wschr., 38, 1236-1239 (1960)

v. EULER, U.S.

A specific sympathomimetic ergone in adrenergic nerve fibres

(sympathin) and its relations to adrenalin and noradrenalin.
Acta Physiol. Scand. 12, 73-97 (1946)

FAZIO, C., et al.

Treatment of Parkinson's disease with L-Dopa and an
association L-Dopa + Decarboxylase inhibitor.

Zeitschrift für Neurologie, im Druck

FÜNFELD, E.W.

Vigorimeter: Zur Kraftmessung der Hand und zur Simulations-
prüfung. Dt.Med.Wschr. 49, 2214-2216 (1966)

HASSLER, R.

Zur Pathologie der Paralysis agitans und des postencepha-
litischen Parkinsonismus

J. Psycholog. u. Neur., 48, 367 (1938)

HASSLER, R.

Extrapyramidal-motorische Syndrome und Erkrankungen. In: Hb.
Inn.Med. vol. V, ed. by G.V. Bergmann, W. Frey, H. Schwiegl,
Jung, R. Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1953

HOLTZ, P.

Dopadecarboxylase, Naturwissenschaften, 27, 724 (1939)

HOLTZ, P., P. CREDNER

Die enzymatische Entstehung von Oxytyramin im Organismus
und die physiologische Bedeutung der Dopadecarboxylase.

Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path.Pharmak., 200, 356 (1942)

HOLTZ, P., E. WESTERMANN

Über die Dopadecarboxylase und Hispidindecaboxylase des
Nervengewebes. Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Phath.Pharmak.
200, 538 (1956)

HOLZBAUER, K., M. VOGT

Depression by reserpine of the noradrenaline concentration
in the hypothalamus of the cat. J. Neurochem., 1, 8 (1956)

HOLZER, G., O. HORNYKIEWICZ

Über den Dopamin-Stoffwechsel im Gehirn der Ratte.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp.Path.Pharmak., 237,

27 (1959)

HORNYKIEWICZ, O.

Dopamin (3-Hydroxytryptamin) im ZNS und seine Beziehungen
zum Parkinson-Syndrom beim Menschen. Dt.med.Wschr., 36,

1807 (1962)

HORNYKIEWICZ, O., W. BIRKMAYER

Biochemisch-pharmakol. Grundlagen für die klin. Anwendung
von L-Dopa beim Parkinson-Syndrom. Med.Klin., 57, (1962)

HORNYKIEWICZ, O.

Die topische Lokalisation und das Verhalten von Noradrenalin
und Dopamin (3-Hydroxytyramin) in der Substantia nigra.

Wien.Klin.Wschr., 18, 309 (1963)

HORNYKIEWICZ, O.

Zur Frage des Verlaufs dopaminerger Neuronen im Gehirn des
Menschen. Wien.Klin.Wschr., H.47, 76.Jg. 834-835 (1964)

JUNG, R.

Physiologische Untersuchungen über den Parkinson-Tremor und
andere Zitterformen beim Menschen

Z.neur., 173, 263 (1941)

KAPP, W., K.H. LEICKERT

Der Forschungsbericht über die Entwicklung der Behandlung des
Morbus Parkinson (1817-1970)

Roche Report, 7-22 (1971)

KAUFMANN, W., P. BUTZ, M. WIESENDANGER

Effekt einer kombinierten Behandlung von Parkinsonpatienten
mit L-Dopa und einem Decarboxylasehemmer (Ro 4-4602).

Dt.Zeitschrift f.Nervenheilkunde, 127, 85-100 (1970)

KEHRER, F.

Der Ursachenkreis des Parkinsonismus (Erblichkeit, Trauma, Syphilis) Arch.f.Psychiatr., 91, 187 (1930)

KIM, Y.K.

Effekt of Stereotaxic Operations on Lung Funktion and Acid-base Equilibrium in Parkinson Patients.

4th Symp.Int.Soc.Res. Stereoccephalotomy, New York 1969
Confin.neurol. 32, 100-104 (1970)

LOTMAR, F.

Symptomatologie der Erkrankungen des Hirnstammes. Allgemeine Symptomatologie der Stammganglien. Handbuch der Neurologie, hrsg. v. Bumke und Foerster, Bd.5.Berlin: Springer 1935

LOVENBERG, W., H. WEISSBACH, S. UDENFRIED

Aromatic l-amino acid decarboxylase.

J.biol.Chem., 237, 89 (1962)

MARSHALL HALL

zit. nach M. DEVIC et. F. MICHEL, Le tremblement des syndrom parkinsoniens. Rev.Prat. 15, 4173-4187m(1965)

McGEER, P.L., J.E. BOULDING, W.C. GIBSON, R.G. FOULKES

Drug induced extrapyramidal reactions.

J.Amer.med.Ass., 177, 665 (1961)

MONTAGU, K.A.

Catechol compounds in Rat Tissues and in Brains of different animals. Nature, 180, 244 (1957)

MÜLLER-FAHLBUSCH, H.

Klinische und katamnestische Untersuchungen zum Parkinsonismus unter besonderer Berücksichtigung der Psychopathologie
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1972

MUMENTHALER, M.

Neurologie für Ärzte und Studenten. 3.Aufl. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 131-139 (1970)

NASHOLD, B.S., and N. KIRSHNER

The metabolism of adrenalin and noradrenalin in patients with basal ganglia disease.

Neurology 13, 753-757 (1963)

KUDS (Northwestern University Disability Scales

nach G.J. Canter u.H.). erstmals veröffentlicht in

J. of nerv.ment.Dis. 133, 2, 143-147 (1961), modifiziert

von Roeder und Orthner (Dtsch.Zeitschrift f. Kranken-

pflege 7, 345-359 (1963)

PARKES, J.D., K.J. ZILKHA, D.M. CALVER, R.P. KNILL-JONES

Controlled trial of amantadine hydrochloride in Parkinson's disease.

Lancet 1970/I, No. 7657, 259

PARKES, J.D., K.J. ZILKHA, P. MARSDEN, R.C.H. BAXTER,

R.P. KNILL-JONES

Amantadine dosage in treatment of parkinsons disease.

Lancet 1970/I, No. 7657, 1130-1133

PARKINSON, J.

An eassay on the shaking palsy. In: James Parkinson,

MCCRITCHLEY ed. London: MacMillan and Co. Ltd. 1955

Pletscher, A., P.A. SHORE, B.B. BRODIE

Serotonin as a mediator of reserpine action in brain.

J. Pharmakol., 116, 84 (1956)

PLETSCHER, A.

Monoaminoxidase-Hemmer. Dt.med.Wschr., 86, 647-657 (1961)

PLETSCHER, A., G. BARTHOLINI

Metabolism of 3,4-Dihydroxyphenylalanine after Inhibitor of Extracerebral Decarboxylase. In: A. Barbeau, F.H.

McDowell ed, L-Dopa and Parkinsonismus. F.A. Davis Co.

Philadelphia, Pa. 1970, 48-53

PLETSCHER, A., M.D., G. BARTHOLINI, M.D.

Selective rise in brain dopamine by inhibition of
extracerebral levodopa decarboxylation.

Clinical Pharmacology a. therapeutics, V.12, No.2,
Part 2, 344-352

REICHERT, T., M. WOLFF

Die Entwicklung und klinische Bedeutung der gezielten
Hirnoperationen. Med.Klinik, 46, 609 (1951)

SCHALTENBRAND, G., P. BAILEY

Einführung in die stereotaktischen Operationen mit einem
Atlas des menschlichen Gehirns. (1959)

SCHMIDT, K., G. KANIAK

Über Atemfunktionsstörungen beim Parkinson-Syndrom,
Neurochirurgia, V 3, 3, 182-193 (1960)

SCHMIDT, K.

Kreislauf und Atmung beim Parkinson-Syndrom. Fortschritte
d:Med.J. 84, 805-808 (1966)

SCHWAB, R.S., A.C. ENGLAND, D.C. POSKANZER, R.R. YOUNG

J.Amer.med.Ass. 208, 1168-1170 (1969)

SCHWAB, R.S.

Parkinson: Virostatische Therapie. Dtsch.Ärztebl. 67,
No. 16, 1222 (1970)

SCHWAB, R.S.

Combining L-Dopa and Amantadine Hydrochloride. In:
A. Barbeau, F.H. McDowell ed, L-Dopa and Parkinsonism.
F.A. Davis Co. Philadelphia, Pa. 1970, 58

SIEGFRIED, J.

Die Parkinson'sche Krankheit und ihre Behandlung
Springer Verlag Wien, 1968

SIEGFRIED, J., W.H. ZIEGLER, F. REGLI, C. FISCHER,
W. KAUFMANN, E. PERRET

Treatment of Parkinsonism with L-Dopa in Association
with a Decarboxylase Inhibitor. First objective results.
Pharmacologia Clinica 2, 23-26 (1968)

SIEGFRIED, J., R. KLAIBER, E. PERRET, W.H. ZIEGLER

Behandlung des Morbus Parkinson mit L-Dopa in Kombination
mit einem Decarboxylasehemmer. *Dt.med.Wschr.*, 52, 2678-2681
(1969)

SPIEGEL, E.A., and H.T. WYCIS

Pallido-ansotomy: anatomic-physiologic foundation and histo-
pathologic control. In: Pathogenesis and Treatment of Parkinsonism,
W.S. FIELD ed., 86-105. Springfield, Ill.: Ch.C. Thomas 1958

TISSOT, R., J.M. GAILLARD, M. GUGGISBERG, G. GAUTHIER,
J. AJURIAGUERRA, de

Therapeutique du syndrome de Parkinson par la L-Dopa "per os"
associee a un inhibiteur de la decarboxylase (Ro 4-4602).
Presse Med. 77, 619-621 (1969)

TISSOT, R.

L-Dopa and Decarboxylase Inhibitor (IDC): Biochemical and
Clinical Implications. In: A. Barbeau, F.H. McDowell: L-Dopa
and Parkinsonism. F.A. Davis Co. Philadelphia, Pa. 1970, 80-84

TRETIAKOFF, C.

Contribution a l'etude de l'anatomie pathologique du locus
niger de soemmering avec quelques deductions relatives ala
pathogenie des troubles du tonus musculaire de la maladie
de Parkinson. These de Paris, 1919

TZAVELLAS, O.

Der Effekt einer Kombination von L-Dopa und einem Stoff der
Amphetamin-Reihe beim akinetischen Parkinson-Patienten mit
und ohne stereotaktische Operation
Inaug.Diss. Freiburg (1965)

UMBACH, W., D. BAUMANN

Die Wirksamkeit von L-Dopa bei Parkinsonpatienten mit und ohne stereotaktischem Hirneingriff

Arch.f.Psychiatrie u.U.f.d.ges.Neurologia, 205, 281-292 (1964)

UMBACH, W., O. TZAVELLAS

Zur Behandlung akinetischer Begleitsymptome beim Parkinson-Syndrom. Dtsch.Med.Wschr., 90, No. 44, 1941-44 (1965)

UMBACH, W., J. WOYWODE

Der Effekt eines Stoffes der Amphetamingruppe beim Parkinson-Syndrom mit überwiegender Akinese. Med.Welt 1965, 2329-2336 (1965)

UMBACH, W.

Was leistet L-Dopa bei der Behandlung der Parkinson-Akinese ? (Bemerkungen zur gleichnamigen Veröffentlichung von K. Aebert in dieser Wochenschrift 92, (1967), 483). Dtsch.med.Wschr. 92, No. 27, 1241-1243 (1967)

UMBACH, W., Y.K. KIM, CH. ZEYTOUNTCHIAN

Gezielte Ventrikeldarstellung bei stereotaktischer Operation. Dtsch.med.Wschr., 95, 2211-2214 (1970)

UMBACH, W.

Das Parkinsonsyndrom, diagnostische Hilfen und therapeutische Wege. Tögl.Praxis 11, No. 1, 45-52 (1970)

UMBACH, W.

Stereotaktische oder konservative Therapie des Parkinsonsyndroms und anderer zentraler Störungen. Beilage zu Berliner Ärztebl. 83, No. 13 (1970)

UMBACH, W.

Stereotaktische und/oder L-Dopa-Therapie des Parkinsonsyndroms In: Der Forschungsbericht über die Entwicklung der Behandlung des Morbus Parkinson (1817-1970) W. Kapp u. K.H. Leickert ed., Roche Report, 52-64 (1971)

UMBACH, W., F. OPPEL

Die kombinierte Parkinsontherapie mit Amantadin.
Münchn.Med.Wschr. (im Druck)

UMBACH, W., F. OPPEL

Recent results in combined Parkinson therapie. In:
Symposion Intern. Neurochirurgen Kongreß Moskau 1971
(im Druck)

VÖLLER, G.W.

Ein Beitrag zur biochemischen Therapie akinetischer
Formen des Parkinson-Syndroms. Med.Welt 19, No. 5,
338-341 (1968)

VÖLLER, G.W.

Klinik und Therapie der Erkrankungen des extrapyramidalen
Systems. Zschr. Allgemeinmed./Landarzt 45, No. 18 859-869
(1969)

VÖLLER, G.W., J. DEZE, U. GUNDLACH

Ein Beitrag zur Therapie des Parkinson-Syndroms mit L-Dopa
Med.Welt 21, No. 10, 409-412 (1970)

VÖLLER, G.W.

Die Behandlung des Parkinson-Syndroms mit Amantadin.
Dtsch.med.Wschr. 95, No. 17, 934-937 (1970)

WALDEYER, A.

Anatomie des Menschen. 4.u.5.Aufl. Walter de Gruyter u. Co.
Berlin 1967, 343-346

WARTENBERG, R.

Head-dropping test. Brit.med.J. 1, 687-689 (1952)

YAHN, M.D., R.C. Duvoisin, M.J. SCHEAR, R.E. BARRETT,
M.M. HOEHN

Treatment of parkinsonism with levodopa. Arch.Neurol. 21,
343 (1969)

ZIEGLER, W.H., J. FALCATO, W. KAPP

Toxicity of L-Dopa and a Dopa decarboxylase inhibitor
in humans. Symposium de Bel-Air, Geneve 1970

Ich danke Herrn Prof. Umbach sehr herzlich für
die Überlassung des Themas und die stets gewährte
großzügige Unterstützung und den erfahrenen Rat
in allen Bereichen dieser Arbeit.

Lebenslauf

Am 23. Januar 1944 wurde ich als Sohn des Dozenten Fritz Oppel und seiner Ehefrau Imma, geb. Scholl in Darmstadt geboren. Von 1950 bis 1954 besuchte ich die Volksschule in Darmstadt und nach bestandener Aufnahmeprüfung ab 1954 das altsprachliche Ludwig-Georgs-Gymnasium ebenfalls in Darmstadt. Im Februar 1964 schloß ich dieses Gymnasium mit dem Abitur ab.

Im Sommersemester 1964 begann ich ein Jurastudium an der FU Berlin, welches ich bereits nach einem Semester wegen einer Einberufung zum Grundwehrdienst abbrechen mußte.

Nach Ende meiner Wehrpflicht studierte ich mit Beginn des Sommersemesters 1966 Medizin, ebenfalls in Berlin.

Nach dem WS 1966/67 bestand ich das Vorphysikum und nach dem WS 1968/69 das Physikum.

Im SS 1969 war ich als studentische Hilfskraft am Physiol.-Chem. Institut der FU Berlin und als Tutor am Physiol. Institut tätig. Im WS 1969/70 und im SS 1970 setzte ich mein Studium an der Universität Heidelberg fort.

Nach Berlin zurückgekehrt, schloß ich mein Studium am 2.8.72 mit dem Staatsexamen ab.

Von April 1971 bis Juni 1972 war ich als studentische Hilfskraft in der Neurochirurg. Klinik am Klinikum Steglitz beschäftigt. In dieser Zeit befaßte ich mich vor allem mit der Untersuchungstechnik und den speziellen Problemen der extrapyramidal-motorischen Bewegungsstörungen.

Von Oktober 1972 bis Januar 1973 absolvierte ich vier Monate meiner MA-Zeit in der Neurochirurg. Klinik am Klinikum Steglitz und die fehlenden Monate z.Zt. in Memmingen.

